

# Bruk av paracetamol i den postoperative smertebehandlingen av nyfødte

- *En retrospektiv journalstudie*

**Monica Nysæter Flateng**



Masteroppgave i farmasi

Avdeling for farmasøytisk biovitenskap

Farmasøytisk institutt

Det matematisk- naturvitenskapelige fakultet

**UNIVERSITETET I OSLO**

15. Mai 2009



# Bruk av paracetamol i den postoperative smertebehandlingen av nyfødte

- *En retrospektiv journalstudie*

**Monica Nysæter Flateng**



Masteroppgave i farmasi ved Avdeling for farmasøytisk biovitenskap  
Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo

Veiledere:

Cand. pharm. Elin Høyen Bergene

Professor Anders Åsberg

Utført ved

Avdeling for Nyfødt Intensiv

St. Olavs Hospital, Trondheim



## Forord

Denne mastergradsoppgaven er utført ved Nyfødt Intensiv, St. Olavs Hospital i Trondheim i perioden august 2008 til mai 2009. Ekstern veileder har vært cand. pharm. Elin Høyen Bergene ved Sykehusapoteket i Trondheim, og intern veileder har vært professor Anders Åsberg ved Avdeling for farmasøytisk biovitenskap, Farmasøytisk institutt.

Jeg vil gjerne få rette en stor takk til Elin Høyen Bergene for god veiledning underveis i arbeidet med oppgaven. Tusen takk for alle verdifulle innspill, ditt gode humør og hyggelig selskap på kontoret. En stor takk rettes også til Anders Åsberg for engasjerende og svært god veiledning.

Tusen takk til Stian Lydersen, professor i medisinsk statistikk ved Enhet for Anvendt Klinisk Forskning, NTNU og Eirik Skogvoll, overlege ved Anestesi og Intensivavdelingen, St. Olavs Hospital for verdifull hjelp vedrørende arbeidet med lineære blandete modeller.

Mange takk til seksjonsoverlege Ragnhild Støen ved Nyfødt Intensiv, St. Olavs Hospital for at jeg fikk muligheten til å skrive oppgaven min ved avdelingen.

En takk rettes også til cand. pharm. Janne Kutschera Sund for gjennomlesning av oppgaven.

Tusen takk til Øystein for all din støtte og tålmodighet gjennom arbeidet med oppgaven.

Trondheim, 15.5.2009

Monica Nysæter Flateng



# Innholdsfortegnelse

<b>FORORD.....</b>	<b>5</b>
<b>INNOLDSFORTEGNELSE.....</b>	<b>7</b>
<b>FORKORTELSER.....</b>	<b>9</b>
<b>SAMMENDRAG .....</b>	<b>12</b>
<b>1. INNLEDNING .....</b>	<b>14</b>
1.1 ALDERSTERMINOLOGI .....	14
1.2 SMERTE HOS NYFØDTE .....	14
1.2.1 Konsekvenser av smerte hos premature og fullbårne nyfødte .....	15
1.2.2 Smertevurdering av premature og fullbårne nyfødte .....	15
1.3 BRUK AV PARACETAMOL TIL NYFØDTE.....	16
1.3.1 Virkningsmekanisme.....	16
1.3.2 Bivirkninger.....	18
1.3.3 Farmakokinetikk.....	18
1.3.4 Farmakodynamikk.....	22
1.3.5 Administrasjonsformer .....	24
1.3.6 Dosering .....	25
1.3.7 Kombinasjon med opioider .....	26
1.4 BRUK AV MORFIN TIL NYFØDTE.....	27
1.4.1 Virkningsmekanisme til morfin.....	27
1.4.2 Bivirkninger.....	27
1.4.3 Farmakokinetikk.....	27
1.4.4 Farmakodynamikk.....	29
1.4.5 Dosering .....	30
1.5 HENSIKT MED OPPGAVEN .....	30
<b>2. MATERIALER OG METODER.....</b>	<b>32</b>
2.1 PASIENTJOURNALER .....	32
2.2 UTVIKLING AV EN SIMULERINGSMODELL FOR PARACETAMOL .....	33
2.3 UTVIKLING AV SIMULERINGSMODELL FOR MORFIN .....	35
2.4 ANALYSER OG STATISTISKE METODER .....	40
2.4.1 Pasientgrupper .....	40
2.4.2 Estimerte konsentrasjonstidskurver for paracetamol og morfin .....	41
2.4.3 Postoperativ smertebehandling med paracetamol og morfin.....	41
2.4.4 Postoperativ smertevurdering .....	42
2.4.5 Assosiasjon mellom smertescore og estimert konsentrasjon.....	42
2.4.6 Assosiasjon mellom paracetamolbruk og morfinbehov.....	44
<b>3. RESULTATER.....</b>	<b>47</b>
3.1 PASIENTER .....	47
3.2 ESTIMERTE FARMAKOKINETISKE PARAMETRE .....	48
3.2.1 Paracetamol .....	48
3.2.2 Morfin.....	48
3.3 ESTIMERTE KONSENTRASJONSTIDSKURVER FOR PARACETAMOL OG MORFIN .....	49

3.4 POSTOPERATIV SMERTEBEHANDLING.....	50
3.4.1 Paracetamol .....	50
3.4.2 Morfin.....	51
3.5 POSTOPERATIV SMERTEVURDERING.....	52
3.6 ASSOSIASJON MELLOM SMERTESCORE OG KONSENTRASJON .....	53
3.6.1 Assosiasjon mellom smertescore og estimert konsentrasjon av paracetamol.....	53
3.6.2 Assosiasjon mellom smertescore og estimert konsentrasjon av morfin.....	55
3.7 ASSOSIASJON MELLOM PARACETAMOLBRUK OG MORFINBEHOV .....	56
3.7.1 Assosiasjon mellom gjennomsnittlig døgndose av paracetamol og morfinbehov .....	56
3.7.2 Assosiasjon mellom tid til administrasjon av første dose paracetamol og morfinbehov .....	59
<b>4. DISKUSJON .....</b>	<b>62</b>
4.1 METODIKK .....	62
4.1.1 Simuleringsmodeller for paracetamol og morfin .....	62
4.1.2 Analyser.....	64
4.2 RESULTATER.....	66
4.2.1 Farmakokinetiske parametre.....	66
4.2.2 Plasmakonsentrasjon vs. tidsforløpkurve .....	67
4.2.3 Assosiasjon mellom estimert konsentrasjon og smertescore.....	67
4.2.4 Assosiasjon mellom paracetamolbruk og morfinbehov.....	71
4.2.5 Postoperativ smertebehandling med paracetamol .....	73
<b>5. KONKLUSJON .....</b>	<b>75</b>
5.1 VIDERE ARBEID .....	75
<b>6. KILDELISTE .....</b>	<b>78</b>
<b>7. APPENDIKS.....</b>	<b>84</b>
7.1 CRIES- SMERTESKJEMA .....	84
7.2 RETNINGSLINJER FOR SMERTEBEHANDLING AV PREMATURE OG FULLBÅRNE NYFØDTE VED NYFØDT INTENSIV, ST. OLAV HOSPITAL.....	85
7.3 MODELLOPPBYGGING FOR LINEÆRE SAMMENSATTE MODELLER.....	86
7.4 INDIVIDUELLE ESTIMERTE FARMAKOKINETISKE PARAMETRE FOR PARACETAMOL .....	88
7.5 INDIVIDUELLE ESTIMERTE FARMAKOKINETISKE PARAMETRE FOR MORFIN.....	89
7.6 SIMULERTE PLASMAKONSENTRASJONSPROFILER FOR INKLUDERTE PASIENTER.....	90
7.7 OVERSIKT OVER DEN INDIVIDUELLE POSTOPERATIVE SMERTEBEHANDLINGEN .....	98
MED PARACETAMOL STIKKPILLER .....	98
7.8 OVERSIKT OVER DEN INDIVIDUELLE POSTOPERATIVE SMERTEBEHANDLINGEN MED INTRAVENØS MORFIN .....	99
7.9 OVERSIKT OVER DEN POSTOPERATIVE SMERTEVURDERINGEN .....	100
7.10 INDIVIDUELLE PLOTT AV SMERTESCORE MOT ESTIMERT PARACETAMOLKONSENTRASJON (PASIENTGRUPPE 1) .....	101
7.11 ESTIMATER OG P- VERDIER FOR LINEÆRE SAMMENSATTE MODELLER.....	104
7.12 INDIVIDUELLE PLOTT AV SMERTESCORE MOT ESTIMERT MORFINKONSENTRASJON (PASIENTGRUPPE 2) .....	106



## Forkortelser

5-HT	5-hydroksytryptamin
AM404	N-arachidonoylphenolamine
AUC	Area under the time- concentration curve (areal under konsentrasjonstidskurven)
$C_0$	Plasmakonsentrasjon ved tiden 0 etter administrasjon
$C_{\text{endret inf.h.}}$	Plasmakonsentrasjonen ved tidspunktet for siste endring i infusjonshastigeten.
CL	Total clearance av legemiddel fra plasma
$CL/F_{\text{oral}}$	Total clearance av legemiddel korrigert for oral biotilgjengelighet
$CL_{\text{mat50}}$	Postmenstruell alder hvor clearance er 50 % moden av voksenverdi (benyttet i simuleringsmodellen for morfin)
$CL_{\text{std}}$	Populasjonsestimat for $CL/F_{\text{oral}}$ (L/t/70kg) (paracetamol) og for CL (L) (morfin) benyttet i simuleringsmodellene for paracetamol og morfin.
$C_{\text{max}}$	Maksimal konsentrasjon
CNS	Central nervous system (sentralnervesystemet)
COX	cyclooxygenase (syklooksigenase)
CRIES	Crying, Requires, Saturation above 95, Increased vital sign, Expression og Sleepless (Smerteverktøy).
$C_{\text{ss}}$	Plasmakonsentrasjon ved steady- state
$C_t$	Plasmakonsentrasjon ved tiden t
CYP-450	Cytokrom-P-450
$EC_{50}$	Konsentrasjon som gir 50 % av maksimal effekt
$E_{\text{max}}$	Maksimal effekt
FDEVCL	Skaleringsfaktor for clearance av morfin hos premature
$\text{Fe}^{4+} = \text{OPP}^{*+}$	Ferryl protoporphyrin IX radical cation
SD	Standard avvik

## Forkortelser

---

$F_{\text{rektal/oral}}$	Relativ biotilgjengelighet. Andel av en rektal dose som når systemisk sirkulasjon i forhold til en oral dose.
G: S-ratio	Glukuronid: Sulfat-ratio
GA	Gestasjonsalder
HillCL	Hill koeffisient som beskriver modningen av CL
$K_a$	Absorpsjonshastighetskonstant
$K_{el}$	Eliminasjonshastighetskonstant
M3G	Morfin- 3- glukuronid
M6G	Morfin- 6- glukuronid
NAPQI	N-acetyl-P-benzoquinoneimin
PCA	Postconceptional age (postkonsepsjonell alder)
$\text{PGE}_2$	Prostaglandin $\text{E}_2$
$\text{PGG}_2$	Prostaglandin $\text{G}_2$
$\text{PGH}_2$	Prostaglandin $\text{H}_2$
PGHS	Prostaglandin $\text{H}_2$ syntetase
pKa	- log av syrekonstanten $K_a$
PMA	Postmenstruell alder
PNA	Postnatal alder
POX	Peroxidase (peroksidase)
$R_0$	Infusjonshastighet
Slope triglyceride	parameter som beskriver endringen i relativ biotilgjengelighet av paracetamol i triglyseridbaserte stikkpiller med alder (PCA)
$t_{1/2}$	Halveringstid
$t_{1/2 \text{ abs}}$	Absorpsjonshalveringstiden av en ekstravaskulær dose

$T_{cl}$	Halveringstiden til den aldersavhengige endringen i clearance
$T_{eq}$	likevektshalveringstid mellom plasma og effekompartiment
$T_{max}$	Tiden til maksimal serumkonsentrasjon etter administrasjon av en ekstravaskulær dose.
$T_{vol}$	Halveringstiden til den aldersavhengige endringen i distribusjonsvolumet
Tyr385*	Tyrosin-385 radikal
UGT2B7- enzym	Uridindifosfat glukuronosyl transferase 2B7
$V/F_{oral}$	Distribusjonsvolum korrigert for oral biotilgjengelighet
VAS	Visuell analog skala
$V_{std}$	Populasjonsestimat for $V_d/F_{oral}$ (L/70kg) (paracetamol) og for $V_d$ (L) (morfin)
$W_t$	Individets vekt (kg)
$B_{cl}$	parameter som estimerer den fraksjonelle forskjellen i clearance (CL) fra $CL_{std}$ ved 28 uker PCA benyttet i simuleringsmodellen for paracetamol.
$\beta_{vol}$	parameter som estimerer den fraksjonelle forskjellen i distribusjonsvolumet ( $V_d$ ) fra $V_{std}$ ved 28 uker PCA benyttet i simuleringsmodellen for paracetamol.

## Sammendrag

**Bakgrunn:** Postoperativ smertebehandling av nyfødte er i dag en viktig del av den neonatale behandlingen. Paracetamol i kombinasjon med morfin, utgjør de viktigste analgetika i den postoperative smertebehandlingen av premature og fullbårne nyfødte. Et umodent gastrointestinalt system og praktiske årsaker gjør at paracetamol hovedsakelig administreres som stikkpiller til nyfødte. Grunnet variabel og langsom rektal absorpsjon av paracetamol, er det et økende bruk av intravenøs paracetamol. Denne bruken foregår imidlertid utenfor godkjenning for premature. Det er få publiserte farmakodynamiske studier av paracetamol, spesielt blant nyfødte. Denne studien er en retrospektiv pilotstudie for en klinisk studie med intravenøs paracetamol. Hensikten med den kliniske studien er å undersøke den farmakodynamiske effekten av intravenøs paracetamol ved å undersøke assosiasjonen mellom plasmakonsentrasjon og grad av smertelindring.

**Hensikt og metoder:** I denne studien ble pasientjournaler fra postoperative premature og nyfødte innlagt på Nyfødt Intensiv, St. Olavs Hospital i perioden januar 2005 til april 2009 brukt til å undersøke den postoperative smertebehandlingen av nyfødte med hovedfokus på rektalt administrert paracetamol. Det ble laget simuleringsmodeller i Microsoft Office Excel 2007 for paracetamol og morfin, som estimerer de individuelle postoperative konsentrasjonene av paracetamol og morfin ut fra alder, vekt og doseringsopplysninger av paracetamol og morfin i pasientjournalene. Ved bruk av de individuelle estimerte plasmakonsentrasjonskurvene ble estimerte konsentrasjoner av paracetamol og morfin på tidspunkt for smertevurdering funnet. Deretter ble assosiasjonen mellom smertescore og estimerte konsentrasjoner av henholdsvis paracetamol og morfin undersøkt. Ut fra journalopplysninger ble det også undersøkt om paracetamolbruken har noen effekt på morfinbehovet.

**Resultater:** Det var ingen signifikant assosiasjon mellom smertescore og tilhørende estimerte konsentrasjoner av paracetamol og morfin ( $p=0,834$  og  $0,078$ ). De estimerte konsentrasjonene av morfin ved tilstedeværelse av smerte (CRIES-score 0-3) er signifikant høyere enn ved ingen smerte (CRIES-score 4-10) ( $p=0,016$ ). Den totale mengden morfin administrert i form av infusjon synker signifikant med økt gjennomsnittlig døgndose av paracetamol ( $p=0,007$ ). Det ble også vist en trend til at antall administrerte bolusdoser med morfin og gjennomsnittlig infusjonshastighet synker med økt døgndose av paracetamol, men assosiasjonene var ikke signifikante ( $p=0,061$  og  $0,058$ ).

**Konklusjon:** Verken estimerte konsentrasjoner av paracetamol eller morfin forklarer variasjonen i smerteintensitet. Det er imidlertid mange usikkerhetsmonumenter knyttet til dette, og resultatene er derfor ikke overførbare til å gjelde for reelle konsentrasjoner av paracetamol og morfin. Det kan se ut som om morfinbehovet reduseres ved adekvat dosering av paracetamol, men det kreves imidlertid reelle kliniske studier for å avgjøre om paracetamol har en morfinsparende effekt.

# 1. Innledning

## 1.1 Aldersterminologi

Det eksisterer flere definisjoner på alder i den perinatale perioden, og flere av dem benyttes i denne studien. Gestasjonsalder (GA) er tiden mellom første dag av den siste normale menstruasjonsperioden og fødsel, og uttrykkes som antall fullførte uker. Postmenstruell alder (PMA) er lik gestasjonsalderen, men her kan man også legge til tiden etter fødsel (postnatal alder- PNA). Ved fødsel vil gestasjonsalder og postmenstruell alder derfor være like.

Postkonsepsjonell alder (PCA) er tiden mellom selve konsepsjonen og fødsel, og gestasjonsalderen er derfor to uker lengre enn den postkonsepsjonelle alderen [1].

## 1.2 Smerte hos nyfødte

Tidligere var det antatt at spedbarn hadde et umodent nervesystem og at de ikke hadde evne til å oppfatte smerte, og smertestillende legemidler var derfor lite brukt. I dag er det derimot kjent at premature og nyfødte har evne til å oppleve smerte [2], samtidig som den farmakokinetiske kunnskapen om analgetika i nyfødte har økt. Postoperativ smertebehandling av nyfødte er derfor en viktig del av den neonatale behandlingen i dag.

I tillegg til å kunne oppleve smerte, er det flere faktorer som kan tyde på at nyfødte, spesielt premature, er mer sensitive for smertestimuli enn eldre barn og voksne. Allerede ved gestasjonsuke 24 er alle nevrologiske strukturer og forbindelser nødvendig for nocisepsjon ferdig utviklet. Myelineringen av nervefibre skjer i gestasjonsuke 30- 37, samt noe etter fødselen. Tidligere trodde man at de nyfødte ikke kunne oppleve smerte på grunn av den umodne myelineringen, men dette har bare vist å føre til lavere ledingshastighet, noe som de kortere distansene i nyfødte veier opp for [3]. Det nedadstigende inhibitoriske system som modulerer smerteoverføringen, modnes derimot ikke før etter fødselen. Denne reduserte kontrolleringen av smerteimpulser hos premature, resulterer i kraftigere og mer generaliserte responser på alle sensoriske stimuli, som gjør de mer sensitive for smerte [4]. Dette kan videre være en årsak til at tilbaketrekkingsrefleksen, som hos voksne utløses ved skadelige stimuli, kan utløses kun ved berøring hos premature. Denne sensitiveringen reduseres med alderen, og faller bort rundt gestasjonsuke 37 [5-7]. En rekke eksitatoriske transmitterstoffer er uttrykt i fostret tidlig i svangerskapet. Serotonin derimot, er ikke blitt detektert i nyfødte før 6 uker etter fødsel, noe som kan være en årsak til den forsinkede modningen av det nedadstigende inhibitoriske system.

### 1.2.1 Konsekvenser av smerte hos premature og fullbårne nyfødte

Alle faktorene over gjør at nyfødte, spesielt premature, er mer sensitive for smerte enn eldre barn og voksne. Studier viser også at repeterende, vedvarende og ubehandlet smerte kan ha negative konsekvenser, spesielt for premature.

Umiddelbare konsekvenser av ubehandlet smerte, som for eksempel etter kirurgi, inkluderer økt hjerte- og respirasjonsfrekvens, økt blodtrykk, redusert oksygenmetning og frisetting av adrenerge stresshormoner, som videre er assosiert med økt mortalitet [8-11]. Redusert oksygenmetning og økt intrakranielt blodtrykk kan gi endringer i cerebral blodstrøm som videre gir økt risiko for intrakranielle blødninger. Umoden cerebral blodgjennomstrømming hos premature gjør disse spesielt utsatt [11, 12]. Studier tyder også på at smerteterskelen reduseres og at det oppstår hypersensitivitet etter eksponering for smertefulle stimuli [5].

Det foreligger også økt bevis for at tidlige, ubehandlede smerteopplevelser kan ha negative konsekvenser senere i livet. Flere studier viser at nyfødte, spesielt premature, som har blitt utsatt for smerteopplevelser tidlig i livet reagerer sterkere på smerte og har en tendens til å ha mer uforklarlige smerter [13-15]. Det er også fremsatt hypoteser om at gjentatte, smertefulle opplevelser hos premature kan disponere for læringsvansker, atferdsproblemer og psykososiale problemer senere i livet [16, 17].

### 1.2.2 Smertevurdering av premature og fullbårne nyfødte

Fordi nyfødte ikke har evne til å kommunisere verbalt, er det utviklet en rekke smerteverktøy som brukes til å vurdere graden av smerte hos denne pasientgruppen. Smerteverktøyene tar utgangspunkt i en rekke ulike responser som oppstår eller endres ved tilstedeværelse av smerte. Disse responsene kan deles inn i ulike grupper:

- Adferdsmessige responser (ansiktsuttrykk, gråt, kroppsbevegelse og holdning, muskeltonus, sove- og spisevaner)
- Fysiologiske responser (blodtrykk, puls, respirasjonshastighet, oksygenmetning, håndflatesvetting, hudfarge)

De mest brukte smerteverktøyene er multidimensjonale. Disse smerteverktøyene baserer seg på flere ulike typer responser, både adferdsmessige og fysiologiske. Dette øker nøyaktigheten i vurderingen av smerte, da de ulike responsene også kan oppstå ved andre typer stimuli enn smerte.

Nyfødt Intensiv, St. Olavs Hospital benytter et multidimensjonalt smerteverktøy kalt CRIES (C for crying, R for requires O<sub>2</sub> for saturation above 95, I for increased vital signs, E for expression og S for sleepless) (appendiks 7.1). CRIES er utviklet og validert for vurdering av postoperativ smerte hos premature og fullbårne nyfødte [18]. Smerteverktøyet består av to fysiologiske indikatorer (puls og/eller blodtrykk og oksygenbehov) og tre adferdsmessige indikatorer (gråt, søvn, ansiktsuttrykk og/eller kroppsholdning). Hver indikator er skalert på en trepunktsskala (0,1,2) som resulterer i en total poengsum fra 0 (ingen smerte) til 10 (sterk smerte). En poengsum 0-3 indikerer ingen smerte, mens 4-6 indikerer lett til moderat smerte og 7- 10 sterk smerte [19].

### **1.3 Bruk av paracetamol til nyfødte**

Paracetamol utgjør sammen med morfin de viktigste analgetiske legemidlene i den postoperative smertebehandlingen av nyfødte.

#### **1.3.1 Virkningsmekanisme**

Virkemekanismen til paracetamol er ikke fullstendig klarlagt og mange teorier har blitt foreslått. De fleste studier tyder på at paracetamol hovedsakelig har en sentral virkemekanisme og ikke perifer slik som tidligere antatt. De to hypotesene som er best dokumentert og som i dag utgjør hovedteoriene rundt virkemekanismen er:

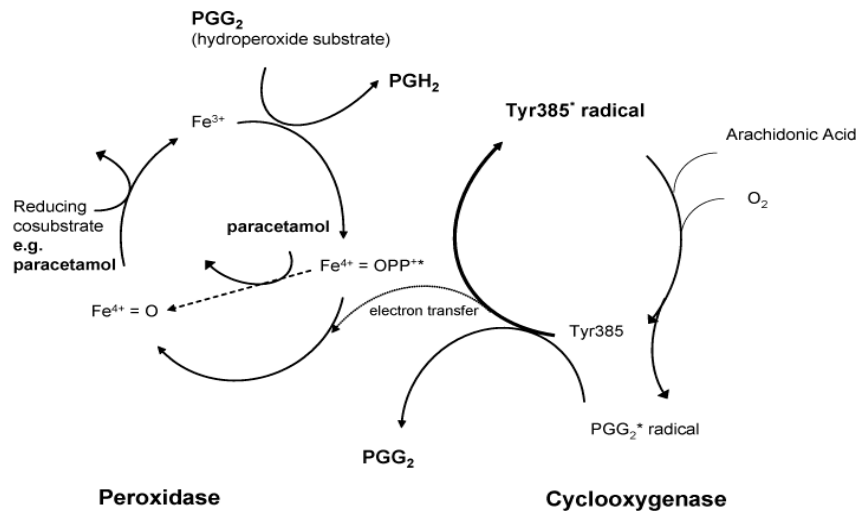
- 1) Aktivisering av det nedadstigende inhibitoriske system
- 2) Inhibisjon av prostaglandin H<sub>2</sub> syntetase (PGHS)

Det er vist at den analgetiske effekten til paracetamol hemmes ved samtidig administrasjon av serotoninreseptorantagonister (5- HT<sub>3</sub>- reseptorantagonister), både i rotter [20] og i mennesker [21, 22]. Samtidig er det vist at paracetamol har lav affinitet til samtlige serotoninreseptorer [23], noe som tyder på at paracetamol kan ha en indirekte, aktiverende effekt på det nedadstigende inhibitoriske seretonerge system ved en sentral virkemekanisme.

Det er også vist at paracetamol har effekt på prostaglandin H<sub>2</sub> syntetase (PGHS) som konverterer arakidonsyre til prostaglandin H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>). PGHS finnes i to isoformer, den kontinuerlige formen PGHS-1 og den induserbare formen PGHS-2. Enzymene har to aktive bindingssteder, et syklooksygenase- (COX) sete og et peroksidase- (POX) sete, og begge setene er involvert i konverteringen av arakidonsyre. COX- setet er kun aktivt i oksidert form, og paracetamol synes å virke som en reduserende agens på COX- setet og redusere mengden av den oksiderte formen. Dette fører videre til redusert mengde aktivt COX og dermed



inhibert dannelse av  $\text{PGH}_2$  og andre prostaglandiner [24]. Figur 1 viser denne virkemekanismen og gir nærmere beskrivelse.



**Figur 1: Virkemekanismen til paracetamol på prostaglandin  $H_2$ -syntetase (PGHS).** PGHS har to aktive seter, et peroksidase- (POX) sete og et syklooksigenase- (COX) sete. PGHS konverterer arakidonsyre til prostaglandin  $H_2$  ( $\text{PGH}_2$ ) i to trinn. Først dannes prostaglandin  $G_2$  ( $\text{PGG}_2$ ) fra arakidonsyre via COX-setet og deretter blir  $\text{PGG}_2$  redusert til  $\text{PGH}_2$  via POX-setet. COX er avhengig av et tyrosin-385 radikal ( $\text{tyr385}^*$ ) for å danne  $\text{PGG}_2$  og dannelsen av  $\text{tyr385}^*$  er avhengig av et ferryl protoporphyrin IX radikal kation ( $\text{Fe}^{4+} = \text{OPP}^{*+}$ ) i POX setet. Paracetamol synes å interferere med denne prosessen ved å virke som en reduserende agens og redusere mengden  $\text{Fe}^{4+} = \text{OPP}^{*+}$  slik at mindre  $\text{Fe}^{4+} = \text{OPP}^{*+}$  er tilgjengelig for COX. Dette fører videre til at det blir dannet mindre  $\text{tyr385}^*$ , som igjen fører til inhibert dannelse av  $\text{PGH}_2$  og andre prostaglandiner, som syntetiseres ut fra  $\text{PGH}_2$  [24].

I motsetning til NSAIDs som også har en effekt på COX- enzymet, har paracetamol dårlig antiinflammatorisk og antitrombotisk effekt. Dette kan også forklares ut fra effekten av paracetamol på PGHS. Hydroperoksider som  $\text{PGG}_2$ , motvirker den inhiberende effekten til paracetamol på PGHS ved å generere dannelsen av et radikalkation ( $\text{Fe}^{4+} = \text{OPP}^{*+}$ ) som fører til aktivering av COX- setet som videre øker produksjonen av prostaglandiner. I hjernen, hvor PGHS- 2 kun induseres, er det liten konsentrasjon av hydroperoksider, og paracetamol har derfor høy effekt i disse cellene. I trombocytter og inflammatoriske leukocytter derimot, finnes PGHS-1 kontinuerlig og konsentrasjonen av hydroperoksider er dermed høy. Dette fører videre til redusert effekt av paracetamol i trombocytter og inflammasjonsceller [24].

At det finnes en sammenheng mellom disse to mekanismene er mulig og flere hypoteser finnes. Nedadstigende, inhibitoriske serotonerge nervefibre uttrykker prostaglandin  $E_2$  ( $\text{PGE}_2$ ) reseptorer, og det er derfor tenkelig at  $\text{PGE}_2$  har en modulerende sentral effekt på det

nedadstigende systemet. En hypotese er derfor at inhibisjon av prostaglandinsyntesen i CNS, via paracetamol, fører til økt aktivering av det nedadstigende serotonerge system [24].

Nylig har det også blitt vist i dyrestudier at paracetamol danner en aktiv metabolitt, AM404 [25]. AM404 synes å ha en indirekte, aktiverende effekt på cannabinoide reseptorer som videre fører til aktivering av det nedadstigende serotonerge system [26]. Det er også spekulert i om AM404 har en effekt via PGHS i hjernen [24].

### **1.3.2 Bivirkninger**

Paracetamol er godt tolerert i terapeutiske doser og bivirkninger er sjeldent. Rødhet på rektalslimhinnen er en vanlig bivirkning ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ) ved bruk av stikkpiller. Sjeldne bivirkninger ( $>1/10000$ ,  $<1/1000$ ) inkluderer påvirkning av leverfunksjon, allergiske hudreaksjoner, eksantem og hypersensitivitetsreaksjoner. Sykdommer i blod og lymfatiske organer, som trombocytopeni, leukopeni og hemolytisk anemi er andre sjeldne bivirkninger [27]. I tillegg er det en rekke studier som viser en assosiasjon mellom paracetamolbruk tidlig i livet og utvikling av astma [28-30]. Det er imidlertid ikke vist noen årsakssammenheng, og det er mulig at det er andre årsaker som ligger bak, for eksempel at barn som er mer disponert for sykdom har større forbruk av paracetamol.

### **1.3.3 Farmakokinetikk**

#### *Absorpsjon*

Det er gjort en rekke studier på farmakokinetikken til paracetamol ved rektal administrasjon hos barn, som viser at den rektale absorpsjonen av paracetamol hos barn er langsom, svært variabel [31-39] og avhengig av alder [38-40].

Absorpsjonshalveringstiden ( $t_{1/2 \text{ abs}}$ ) ved rektal administrasjon varierer mye, og studier blant barn viser at den varierer fra 0,5 timer til 4, 6 timer [31, 34, 36, 40, 41]. En studie fant at absorpsjonshalveringstiden for rektal absorpsjon av paracetamol var 1,51 ganger større hos barn under 3 måneder sammenliknet med eldre barn [41]. Tiden til maksimal serumkonsentrasjon ( $T_{\text{max}}$ ) etter rektal administrasjon av en singeldose paracetamol til barn varierer hovedsakelig mellom 1-3 timer [31, 32, 35-38, 42]. Hos premature nyfødte synes absorpsjonen å være enda lengre. En studie [39] fant at tiden til maksimal serumkonsentrasjon etter en enkeltdose var 3,9 timer hos nyfødte 28-32 gestasjonsuker gamle og hele 5,1 timer hos nyfødte 32-36 gestasjonsuker gamle.

Hos eldre barn og voksne er den relative biotilgjengeligheten av rektal paracetamol i forhold til en oral dose ( $F_{\text{rektal/oral}}$ ) funnet å være gjennomsnittlig 0,52-0,54 og ha stor variabilitet [37, 43]. Hos premature og terminfødte nyfødte derimot, er den funnet å være nærmere lik 1 og den er vist å synke med økende alder. Ved 28 uker postkonsepsjonell alder er den relative biotilgjengeligheten funnet å være lik 0,86 ved administrasjon av triglyseridbaserte stikkpiller [40]. Det er også vist en signifikant høyere AUC (arealet under kurven) hos nyfødte premature [39] og terminfødte [38] etter rektal administrasjon av paracetamol sammenliknet med eldre barn.

Denne store variasjonen i absorpsjon og biotilgjengelighet ved rektal administrasjon av paracetamol hos barn kan skyldes flere faktorer. Paracetamol har en hepatisk ekstraksjonsratio på 0,11-0,37 hos voksne, og plasseringen av stikkpillen i rektum kan derfor være avgjørende for om paracetamol utsettes for førstepassasje metabolisme i leveren eller ikke på grunn av ulik venøs drenering fra rektum. Plassering øverst i rektum fører til passasje gjennom leveren og vil dermed kunne føre til førstepassasje metabolisme, mens plassering i midten og nederst i rektum vil redusere graden av dette [40]. Den begrensede rektale plassen hos nyfødte fører muligens til at en større andel av den administrerte dosen unngår førstepassasje metabolisme og er dermed er en mulig årsak til at nyfødte premature og terminfødte har en høyere biotilgjengelighet enn eldre barn og voksne.

Store, individuelle forskjeller i rektal temperatur (34,8- 38,4 °C) hos premature kan påvirke smeltingen av stikkpillen og dermed også absorpsjonshastigheten [39]. Rektal pH hos barn varierer fra 7,8-11,4 og kan også bidra til den variable absorpsjonen. Fordi paracetamol har en  $pK_a$  lik 9,5, kan paracetamol foreligge både som totalt ionisert og totalt uionisert i dette pH-området, som igjen vil påvirke graden av absorpsjon betraktelig [36].

### *Distribusjon*

Paracetamol har et distribusjonsvolum lik 49- 70 L/ 70 kg hos voksne etter oral administrasjon ( $V/F_{\text{oral}}$ ). Paracetamol fordeles jevnt i all vev og væske og bindes i ubetydelig grad til plasmaproteiner i terapeutiske doser. Nyfødte premature og fullbårne synes å ha ett større distribusjonsvolum per kg enn voksne. Distribusjonsvolumet synker eksponentielt med alderen til voksen verdi er nådd rundt 6 måneders alder [40, 44]. Hos premature ved 28 uker postkonsepsjonell alder er distribusjonsvolumet etter oral administrasjon funnet å være lik

102,7 L/ 70 kg, og hos fullbårne nyfødte 84,8 L/ 70 kg [40]. Distribusjonsvolumet er i tillegg vist å korrelere godt med kroppsoverflatearealet [36]. Det økte distribusjonsvolumet hos premature og fullbårne nyfødte kan sannsynligvis forklares av den raske og betydelige endringen i fett- og vannandelen i forhold til total kroppsvekt i løpet av de første månedene etter fødsel, samt den økte mengden ekstracellulær væske i forhold til eldre barn og voksne [40].

Paracetamol passerer også blod- hjerne barrieren hos barn godt [45], noe som er viktig for den antatte sentrale effekten av paracetamol.

### *Metabolisme og toksisitet*

Paracetamol metaboliseres i leveren via tre mekanismer; sulfatering, glukuronidering og oksidering. I terapeutiske doser metaboliseres ca 90 % via glukuronidering og sulfatering, som fører til dannelsen av ikke-toksiske, vannløselige metabolitter som skilles ut renalt. Under 5 % skilles ut uforandret i urinen, og en enda mindre andel blir oksidert via CYP-450-systemet [46], hovedsakelig av CYP2E1, og i en mindre grad av CYP1A2 og CYP3A4 [47]. Denne oksidasjonen fører til dannelsen av den meget reaktive metabolitten N-acetyl-P-benzoquinoneimin (NAPQI) som er ansvarlig for den hepatotoksiske effekten av paracetamol. Ved terapeutiske doser detoxifiseres NAPQI raskt ved konjugering med glutathion og skilles deretter ut som ikke-toksiske merkaptursyre- og cysteinkonjugater. Paracetamol har derfor lav toksisitet og er godt tolerert ved terapeutiske doser.

Toksisiteten ved paracetamolbruk er knyttet til endret metabolisme ved inntak av store doser. Ved store doser vil sulfaterings- og glukuronideringskapasiteten mettes og en økt andel paracetamol vil oksideres via CYP-450-systemet, slik at det dannes mer NAPQI. Dette fører videre til økt forbruk av glutathion, og ved store doser paracetamol kan glutathionlageret gå tomt slik at man ikke får detoxifisert all NAPQI. Ukonjugert NAPQI bindes til intracellulære proteiner i hepatocytter og induserer levernekrose [46].

Paracetamol metaboliseres hovedsakelig ved glukuronidering hos voksne. Voksne har en glukoronid:sulfat ratio (G:S ratio) lik 1,8 [48]. Grunnet umodent glukuronideringssystem hos nyfødte, er sulfatering hovedmetabolismeveien hos disse [48]. Fullbårne nyfødte har en G:S-ratio lik 0,26-0,34 [48, 49]. Denne ratioen er enda lavere hos premature [39] og øker med alderen til den når voksen verdi etter 12 års alder [48, 50].

Nyfødte synes å være mindre utsatt for levertoksisitet utløst av paracetamol i forhold til voksne. Årsaker til dette kan være at nyfødte har et umodent CYP-450-system samt at de har en større evne til å syntetisere glutathion i forhold til voksne [46, 51]. Nyfødte synes også å være mindre utsatt for nyretoksisitet, muligens fordi de hovedsakelig skiller ut paracetamol som sulfatkonjugat som er mer vannløselig enn glukuronidkonjugat [39].

Plasmakonsentrasjoner større enn 300 mg/L 4 timer etter ett enkeltinntak er assosiert med hepatotoksisitet, mens plasmakonsentrasjoner mindre enn 120 mg/L vanligvis ikke er assosiert med hepatotoksisitet [52].

Hos barn er enkeltdoser  $> 150$  mg/kg lenge vært regnet som akutt toksiske, men i de siste årene har noen studier konkludert med å øke den akutt toksiske dosen for barn under 6 år til 200-250 mg/kg [53-55]. For voksne er enkeltdoser på 7,5- 15 g regnet som toksiske [56].

Det er gjort få studier på langvarig dosering av paracetamol og toksisitet hos barn, men Penna og Buchanan [51] fant at doser over 150 mg/kg/døgn for 2-8 dager er assosiert med reversibel hepatotoksisitet, mens doser over 300 mg/kg/døgn i 1- 6 dager er assosiert med dødelig utgang som følge av hepatotoksisitet. Samtidig er det vist noen få tilfeller av leverskade hos barn som kun har fått 50- 75 mg/kg/døgn [57]. En studie tyder også på at paracetamol kan akkumuleres over tid. Oral administrasjon av 22- 27 mg/kg paracetamol hver 8. time til barn (2- 8 år) i 2- 3 dager har vist å føre til akkumulasjon [58].

### *Eliminasjon*

Eliminasjon av paracetamol foregår både ved metabolisme i lever og ekskresjon renalt [46]. Clearance fra blod av paracetamol er redusert hos premature og øker med alderen til den når voksen verdi rundt 1 års alder [34, 40, 41, 44, 59-62]. Ved intravenøs administrasjon av paracetamol er clearance hos fullbårne nyfødte (37-41 uker postkonsepsjonell alder) vist å være 4,5- 6,25 L/t/70kg (0,149-0,189 L/t/kg) [44, 59-62]. Hos premature (28 uker postkonsepsjonell alder) er den rapportert å være 2,2 L/t/70kg (0,09 L/t/kg). Hos voksne er clearance etter intravenøs administrasjon vist å være 16,3 L/t/70kg [44].

Clearance etter rektal administrasjon ( $CL/F_{\text{rektal}}$ ) er funnet for eldre barn, men ikke for premature og fullbårne nyfødte. Hos eldre barn ligger denne i området rundt 18 L/t/70kg [32]. Clearance etter oral administrasjon ( $CL/F_{\text{oral}}$ ) er funnet å være 13,5 L/t/70kg hos eldre barn

[32, 41, 43] og 4,5- 4,9 L/t/70kg hos fullbårne nyfødte [41, 59]. Fordi den relative biotilgjengeligheten av rektalt administrert paracetamol i forhold til oral administrasjon er 0,52-0,54 [37, 43] hos eldre barn og voksne, vil clearance etter rektal administrasjon være høyere enn clearance etter oral administrasjon. Biotilgjengeligheten er høyere hos premature og fullbårne nyfødte enn hos voksne, samt svært variabel, men mindre enn 1. Clearance etter rektal administrasjon vil derfor sannsynligvis være høyere en clearance funnet ved intravenøs og oral administrering også hos premature og fullbårne nyfødte.

Den terminale halveringstiden for paracetamol er lengre hos premature og fullbårne nyfødte enn hos voksne. Premature (< 37 gestasjonsuker) har vist å ha en halveringstid på 4,6- 11 timer [39, 61] og fullbårne nyfødte 2,7- 4,1 timer [35, 38, 42, 59, 61] sammenliknet med rundt 2 timer for eldre barn og voksne [59, 63].

### **1.3.4 Farmakodynamikk**

Forholdet mellom dose og analgetisk effekt av paracetamol hos barn er lite undersøkt, og studier som undersøker den analgetiske effekten blant nyfødte hvor plasmakonsentrasjonen av paracetamol er målt samtidig, finnes det få av.

Terapeutisk plasmakonsentrasjon av paracetamol for antipyretisk effekt er 10- 20 mg/ml i følge artikkelen av Rumack [64]. Denne artikkelen er ofte sitert som kilden til denne terapeutiske konsentrasjonen, tross at den ikke inneholder noen data som viser dette. Det er i lang tid vært antatt at den analgetiske effekten av paracetamol er direkte relatert til plasmakonsentrasjonen og at den terapeutiske konsentrasjonen for antipyretisk effekt også gjelder for den analgetiske effekten til paracetamol, selv om det ikke er noen studier som viser dette.

Imidlertid er det flere studier som viser at den analgetiske effekten av paracetamol ikke er direkte relatert til serumkonsentrasjonen. En tidsforsinkelse på 1-2 timer mellom maksimal serumkonsentrasjon og maksimal analgetisk effekt er observert hos voksne [65-67] og barn [68]. Samtidig er det vist at en liknende tidsforsinkelse eksisterer mellom tidsprofilene for plasmakonsentrasjonene og cerebrospinalvæskerkonsentrasjonene både hos voksne [69] og barn [70]. Dette støtter teorien om en sentral virkemekanisme og at paracetamol først må diffundere over blod-hjerne-barrieren for å kunne utøve analgetisk effekt.

En studie som undersøkte den analgetiske effekten av paracetamol etter tonsillektomi hos barn med gjennomsnittlig alder 9 år, rapporterte om en likevektshalveringstid ( $T_{eq}$ ) til det analgetiske effektkompartimentet på 53 min [68]. Dette samsvarer godt med forsinkelsen på ca 1 time mellom maksimal plasmakonsentrasjon ( $C_{max}$ ) og maksimal analgetisk effekt. Det analgetiske effektkompartimentet har blitt antatt å være sentralnervesystemet og derfor er det en rekke studier som har undersøkt farmakokinetikken til paracetamol i cerebrospinalvæsken. En studie fant en gjennomsnittlig  $T_{eq}$  til cerebrospinalvæsken lik 43,2 min (0,72 t) hos barn [70], som støtter teorien om at cerebrospinalvæsken er det analgetiske effektkompartimentet.

Det er også vist at  $T_{eq}$  til cerebrospinalvæsken øker med alderen som følge av økt kroppsvekt. Fullbårne nyfødte (3,5 kg) var i denne studien estimert å ha en  $T_{eq}$  lik 54 min og voksne (70 kg) lik 115, 8 min [71]. Dette kan bety at barn muligens oppnår en raskere analgetisk effekt av paracetamol enn voksne. Samtidig viser denne studien at  $T_{eq}$  for cerebrospinalvæsken er lengre en  $T_{eq}$  for det analgetiske effektkompartimentet hos barn, og studien konkluderer derfor med at cerebrospinalvæsken ikke kan være det analgetiske effektkompartimentet for paracetamol.

Uansett om cerebrospinalvæsken er det analgetiske effektkompartimentet eller ikke, vil tidsforsinkelsen på 1-2 timer som er observert mellom maksimal plasmakonsentrasjon og maksimal analgetisk effekt, samt forsinkelsestiden før absorpsjon og den langsomme absorpsjonen av paracetamol ved rektal administrasjon gjøre at paracetamol bør administreres peroperativt og minst 1- 2 timer før forventet smerte når paracetamol skal benyttes som postoperativt analgetikum.

Per i dag er det ingen studier som har undersøkt den analgetiske effekten av paracetamol samtidig som plasmakonsentrasjonen er målt blant nyfødte, men det er gjort noe få slike studier blant eldre barn. Anderson m. fl. [68] har utført en slik studie blant barn med gjennomsnittlig alder 9 år etter tonsillektomi. Konsentrasjonen som ga 50 % smertereduksjon ( $EC_{50}$ ) var 9,98 mg/L. Den maksimale smertereduksjonen til paracetamol ( $E_{max}$ ) ble funnet å være 5,17 (av maksimalt 10) på en visuell analog skala (VAS) etter oral administrering av paracetamol. I tillegg ble det funnet at en plasmakonsentrasjon lik 10 mg/L er assosiert med en smertereduksjon på 2,6 (av maksimalt 10) på en VAS- skala.

Samtidig er det to andre studier blant eldre barn som viser økt analgetisk effekt av paracetamol med økt plasmakonsentrasjon og dose. Anderson m. fl. [72], viste at barn etter tonsillektomi med plasmakonsentrasjoner av paracetamol  $> 10$  mg/L hadde signifikant bedre analgetisk effekt enn barn med plasmakonsentrasjoner  $< 10$  mg/L. Korpela m. fl [73] studerte den analgetiske effekten av ulike doser rektal paracetamol hos barn i aldersgrupper fra gjennomsnittlig 3,1 til 4,4 år innlagt for dagskirurgi. Studien konkluderte med at smerteskåringen var signifikant lavere hos barn som fikk 40 mg/kg og 60 mg/kg enn de som fikk 20 mg/kg og placebo. Dette tyder dermed på at den analgetiske effekten av paracetamol er dose- og konsentrasjonsrelatert.

Den analgetiske effekten av intravenøs paracetamol og propacetamol inntreffer raskere enn rektal paracetamol og skal være nådd innen 5- 10 minutter etter infusjonsstart [34, 74, 75]. En rask økning i smertereduksjon er observert mellom 15- 30 minutter etter infusjonsstart [74, 76] og maksimal analgetisk effekt inntreffer etter 1 time [60, 75]. Studier med rektal administrert paracetamol har også observert en forsinkelse på 1 time fra maksimal serumkonsentrasjon til maksimal analgetisk effekt [65, 66]. Den analgetiske effekten er rapportert å vare i 4- 6 timer [75, 77].

En nylig publisert studie viser at paracetamol i form av stikkpiller gir lengre analgetisk effekt en intravenøs administrert paracetamol [77]. Plasmakonsentrasjoner ble ikke målt, men dette virker fornuftig da rektal administrasjon av paracetamol krever absorpsjon, som igjen gir senere inntredene effekt. En annen studie som sammenlikner intravenøs og rektal administrert paracetamol viser at behovet for midazolam var større blant de som fikk rektal paracetamol, spesielt de 3- 4 første timer etter administrasjon av første dose når plasmakonsentrasjonene var signifikant lavere enn hos de som fikk intravenøs paracetamol [34].

### **1.3.5 Administrasjonsformer**

Paracetamol kan administreres oralt, rektalt og intravenøst. Rektal administrasjon i form av stikkpiller er mest vanlig hos postoperative premature og nyfødte. Dette fordi postoperative nyfødte ofte er intubert, samtidig som det gastrointestinale systemet er umodent. Premature og nyfødte har langsommere ventrikkeltømming og uregelmessig peristaltikk, som resulterer i en redusert absorpsjon ved oral administrasjon [40, 41]. Samtidig får mange postoperative premature og nyfødte opioider samtidig, som nedsetter peristaltikken og ventrikkeltømmingen, slik at absorpsjonen kan reduseres ytterligere [78].



Den rektale absorpsjonen er heller ikke optimal [31-39] og det er derfor en økende tendens til bruk av intravenøs paracetamol. Perfalgan® (paracetamol) fikk i november 2007 godkjent indikasjon til fullbårne nyfødte og spedbarn < 10kg, mens bruken til premature foregår i dag utenfor godkjenning [75]. Intravenøs paracetamol gir raskere effekt og bedre prediksjon av plasmakonsentrasjonen fordi man unngår absorpsjonsproblematikken, som videre gir større sikkerhet ved bruk og mulig raskere og bedre analgetisk effekt [34]. Før Perfalgan® ble registrert i 2006 ble Pro-Dafalgan® (propacetamol) brukt. En nylig utført studie viser at den analgetiske effekten er likeverdig, mens Perfalgan® gir signifikant mindre lokale bivirkninger rundt injeksjonsstedet [76].

### 1.3.6 Dosering

Flere studier konkluderer med at rektale enkeltdoser på 10-20 mg/kg paracetamol til barn, som for øvrig er det som generelt også anbefales i Norge [27], gir subterapeutiske plasmakonsentrasjoner hos premature (32-35 uker postkonsepsjonell alder) [38, 39], fullbårne nyfødte og spedbarn [35, 38] og eldre barn [38, 79], dersom man aksepterer den terapeutiske plasmakonsentrasjonen til å være 10-20mg/L.

Det er vist at det kreves rektale enkeltdoser på 35-45 mg/kg for å gi plasmakonsentrasjoner over 10 mg/L fra 1 års alder og oppover [32, 33, 37]. Flere studier har foreslått doseringsregimer for å opprettholde en plasmakonsentrasjon mellom 10- 20 mg/L hos premature, nyfødte og eldre barn [33, 40, 42]. For fullbårne nyfødte er det foreslått en ladningsdose på 30- 35 mg/kg etterfulgt av 20 mg/kg hver 6.- 8. time [40, 42]. For premature nyfødte (34 uker postkonsepsjonell alder), som for eksempel gastrochisebarn, er det anbefalt 35 mg/kg som ladningsdose etterfulgt av 20 mg/kg hver 8. time [40]. Retningslinjene for paracetamoldosering for spedbarn ved Nyfødt intensiv, St. Olavs Hospital er i tråd med dette (appendiks 7.2). Effektiviteten og sikkerheten av disse doseringene er ikke studert utover 24 timer [40, 42], og siden den rektale absorpsjonen er svært variabel, anbefales det derfor bruk av maksimal dosering i kortest mulig tid.

Tiden til steady- state over den terapeutiske konsentrasjonsgrensen nås etter rektal administrasjon, kan ta veldig lang tid dersom det ikke gis noen ladningsdose først. En studie blant postoperative barn (9 uker postnatal alder- 11 år) viste at gjennomsnittlig tid før steady-state ble nådd etter administrasjon av 25 mg/kg hver 6. time var 12 timer [36]. Blant fullbårne

nyfødte som ble gitt 20 mg/kg hver 6. time, var median tid til maksimal plasmakonsentrasjon over den terapeutiske konsentrasjonen 15 timer [42].

### **1.3.7 Kombinasjon med opioider**

Opioider inngår i de aller fleste tilfeller i den postoperative smertebehandlingen av premature og nyfødte. Opioider har en ugunstig bivirkningsprofil, da de kan føre til respirasjonsdepresjon og nedsatt tarmperistaltikk, som videre kan gi obstipasjon [80]. Grunnet faren for respirasjonsdepresjon ligger alltid nyfødte på respirator dersom de får administrert opioider. Premature og nyfødte med sitt umodne gastrointestinale system, og blant annet barn født med gastroschisis, kan være spesielt utsatt for gastrointestinale bivirkninger. Ikke-opioide analgetika, som paracetamol, er derfor viktige for å kunne redusere bruken av opioider mest mulig.

Paracetamol har vist å ha en morfinsparende effekt ved postoperativ smertebehandling hos voksne både ved oral [81], intravenøs [82, 83] og rektal administrasjon [84]. En meta-analyse viser at paracetamol har en morfinsparende effekt på 20 % hos postoperative voksne [85].

Hos barn derimot er det gjort få studier med varierende resultater. En studie utført blant dagkirurgi-pasienter med gjennomsnittlige aldersgrupper fra 3,1 til 4,4 år viste en doserelatert morfinsparende effekt. Rektale enkeltdoser på 40 og 60 mg/kg hadde signifikant morfinsparende effekt, hvor 60 mg/kg hadde størst effekt. I tillegg hadde barna med adekvat smertelindring mindre postoperativ kvalme og oppkast. Dosen som ga 50 % smertereduksjon var 35 mg/kg [73]. En opioidsparende effekt var også observert hos barn etter tonsillektomi med plasmakonsentrasjoner av paracetamol > 10,5 mg/L [72]. Tre andre studier som blant annet inkluderer postoperative nyfødte, konkluderer derimot med at rektalt administrert paracetamol ikke har noen morfinsparende effekt [86-88]. Dette kan muligens også skyldes at det er brukt for lave doser i studiene.

Type kirurgisk inngrep varierer mellom de ulike studiene, noe som også kan være en mulig årsak til disse varierende resultatene. Fordi den postoperative smerteintensiteten kan variere mellom ulike typer kirurgi, kan dette videre føre til ulikt behov for opioider avhengig av type kirurgisk inngrep. Dette vil igjen påvirke evnen til paracetamol som et morfinsparende legemiddel. Studien som fant den doserelaterte morfinsparende effekten til paracetamol [73] involverte hovedsakelig pasienter med kirurgiske inngrep som gir milde til moderate

postoperative smerter, og 10 % av placebogruppen trengte ingen postoperativ smertebehandling i hele tatt. Dette kan tyde på at paracetamol hovedsakelig har morfinsparende effekt ved milde til moderate postoperative smerter.

## 1.4 Bruk av morfin til nyfødte

Det mest vanlige og mest brukte opioidet for postoperativ smertebehandling av premature og fullbårne nyfødte er morfin. Morfin administreres som kontinuerlig infusjon, intermitterende bolusdoser eller en kombinasjon.

### 1.4.1 Virkningsmekanisme til morfin

Opioider virker ved å binde til opioidreseptorer lokalisert i cellemembranen på nerveceller. Tre hovedtyper opioidreseptorer, my ( $\mu$ ), delta ( $\delta$ ) og kappa ( $\kappa$ ) har blitt karakterisert. Morfin virker ved å aktivere hovedsakelig  $\mu$ - reseptorer både sentralt og perifert [89, 90].

$\mu$ - reseptoren er en G- protein koblet reseptor som ved aktivering hemmer frisetting av transmitterstoffer presynaptisk i smertebanen, og fører postsynaptisk til hyperpolarisering og dermed forhindret eksitasjon av nervefibre. Dette fører til at transmisjonen av smertesignaler inhiberes og analgetisk effekt oppnås. Opioider kan også inhibere transmisjonen av smertesignaler ved å aktivere interne, inhiberende nervefibre, i tillegg til å aktivere det nedadstigende inhiberende system. Opioidreseptorene finnes både perifert, spinalt og supraspinalt og opioider virker på alle disse nivåene [89, 90].

### 1.4.2 Bivirkninger

De mest vanlige bivirkningene av morfin er de velkjente opioidrelaterte bivirkningene som kvalme og brekninger, obstipasjon og sedasjon. Andre bivirkninger er urinretensjon, kløe, hallusinasjoner og respirasjonsdepresjon[80]. Respirasjonsdepresjon er en vanlig bivirkning blant nyfødte [91], og alle nyfødte og spedbarn ligger derfor på respirator dersom de får administrert opioider.

### 1.4.3 Farmakokinetikk

#### *Distribusjon*

Med en olje: vann fordelingskoeffisient lik 1,42, har morfin lav lipidløselighet i forhold til andre opioider. Morfin bindes rundt 18- 22 % til plasmaproteiner hos premature og fullbårne nyfødte [92, 93] mot 35 % hos voksne [94]. Blant fem barn som fikk administrert kontinuerlig infusjon over lang tid var cerebrospinalvæske: plasma forholdet funnet å være 0,52-1 [95].

Morfin har et distribusjonsvolum lik 3,2 L/kg hos voksne [96]. Studier viser at distribusjonsvolumet er 1,8- 5,2 L/kg hos premature (25- 28 gestasjonsuker) [93, 97-99] og 1,2- 5,0 L/kg hos fullbårne nyfødte (36-41 uker gestasjonsuker) [93, 97, 100-102]. Disse verdiene er tilnærmet like. Flere studier viser ingen signifikant forskjell i distribusjonsvolumet mellom ulike aldersgrupper, og heller ingen korrelasjon mellom distribusjonsvolum og alder [97, 99, 102-104]. Et distribusjonsvolum for både premature og fullbårne nyfødte (25- 41 gestasjonsuker) er funnet i flere studier, og er rapportert å være 2,1- 2,8 L/kg [103-105]. Noen få andre studier viser derimot en økning i distribusjonsvolumet med økt postnatalalder [92, 101, 106], hvor voksen verdi nås ved ca 6 måneders alder [101, 106].

### *Metabolisme*

Morfin metaboliseres i leveren, hovedsakelig via glukuronidering via enzymet uridindifosfat glukuronosyl transferase 2B7 (UGT2B7), til hovedmetabolittene morfin-3-glukuronid (M3G) og morfin-6-glukuronid (M6G). Disse metabolittene skilles hovedsakelig ut via nyrene. M6G er en aktiv metabolitt og har vist analgetisk effekt hos mennesker i flere studier [107, 108], og man tror at M6G er viktig for morfins analgetiske effekt. M3G har ikke vist å ha analgetisk effekt og det er foreslått at den antagoniserer den analgetiske og respirasjonshemmende effekten til morfin og M6G [109, 110].

Morfin glukoronideres også hos premature, og det er vist at både M3G og M6G dannes hos disse, men i mindre grad enn hos eldre barn og voksne. Dette skyldes sannsynligvis et umodent UGT2B7- enzym [92, 98, 111-114]. M3G: morfin og M6G: morfin plasmaforholdet er lavest hos nyfødte og øker med alderen, noe som viser at glukuronideringsevnen er nedsatt hos nyfødte [111, 113-115].

### *Eliminasjon*

Morfin elimineres via metabolisme i leveren og ekskresjon renalt. Clearance fra blod er redusert hos premature og fullbårne nyfødte i forhold til eldre barn og voksne, og øker med alderen til voksen verdi nås rundt 1- 12 måneder [92, 93, 98, 99, 101-103, 106, 116-119]. Studier viser at clearance hos premature (26- 37 gestasjonsuker) er lik 2,2- 4,51 ml/min/kg [93, 97-99, 103, 104, 118], mens en annen studie har rapportert om en clearance lik 9,6 ml/min/kg (33 gestasjonsuker) [93]. Fullbårne nyfødte (36-41 gestasjonsuker) derimot, har en

gjennomsnittlig clearance lik 2,0-15,5 ml/min/kg [92, 93, 97, 101, 102, 104, 117-119]. En stor studie fant at clearance øker fra 1,7 ml/min/kg ved 24 uker postmenstruell alder, til å nå 80 % av voksen verdi ved 6 måneders alder [116]. For voksne er clearance rapportert å være 12,4-33,7 ml/min/kg [96, 116, 120, 121]. Det ser ut som om clearance er på topp hos barn 2- 6 år, hvor den er rapportert å være 47,4-56,2 ml/min/kg [122].

Flere studier viser at halveringstiden synker med økende gestasjonsalder og postnatalalder [92, 99, 101, 103, 104]. For premature nyfødte (25- 38 gestasjonsuker) er halveringstiden vist å være 7,0- 13,5t [93, 97-99, 103, 104], mens for fullbårne nyfødte (36-41 gestasjonsuker) 3,7- 7,6t [92, 93, 97, 100, 102, 104]. Hos voksne er den rapportert å være 2,2- 4,7t [96, 121].

#### 1.4.4 Farmakodynamikk

Det er gjort få farmakodynamiske studier av morfin i barn og voksne, men ut fra disse ser det ut som om konsentrasjonene krevd for å opprettholde analgesi eller sedasjon varierer med alderen, samtidig som det er svært stor variasjon i resultatene.

En studie blant postoperative barn fant at den gjennomsnittlige analgetiske konsentrasjonen var 26 ng/ml (7,5- 64 ng/ml) hos barn 0- ½ år, sammenliknet med 3,8 ng/ml (2-7,5 ng/ml) for barn 2-6 år [122]. En annen studie fant også variasjon i den effektive analgetiske plasmakonsentrasjonen med alder. Blant postoperative nyfødte etter intermitterende bolusdoser eller kontinuerlig infusjon, var gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon mellom 15,4-22 ng/ml forbundet med adekvat smertelindring, mens tilsvarende konsentrasjoner for barn over 4 uker postnatal alder var 1- 7,5 ng/ml [123]. Hos postoperative barn med gjennomsnittsalder 11 år, var den minste effektive analgetiske plasmakonsentrasjonen rapportert å være 12 ng/ml [124]. En annen studie, blant premature og fullbårne nyfødte viste at en plasmakonsentrasjon lik 125 ng/ml var krevd for å oppnå adekvat smertelindring og sedasjon hos 50 % av pasientene [104]. En årsak til at denne konsentrasjonen er så høy kan være at sedasjon muligens krever høyere plasmakonsentrasjon enn analgesi. Blant tre barn med cancersmerter var den gjennomsnittlige minste effektive analgetiske plasmakonsentrasjonen lik 19,6 ng/ml (12,9- 57 ng/ml) [125]. I en annen studie, er den minimum effektive plasmakonsentrasjonen for analgesi under kirurgi hos barn 0- 15 år, rapportert å være 65 ng/ml [126]. I tillegg fant denne studien ingen effekt av alder på farmakodynamikken. Hos postoperative voksne har den minste effektive analgetiske plasmakonsentrasjonen blitt rapportert til å være henholdsvis 16 og 50 ng/ml [121, 127].

Blant disse studiene varierer smertetyper (akutt og kronisk smerte), smertetilstanden (per- og postoperativ smerte), effektmålene (analgesi og sedasjon), type kirurgi, og pasientpopulasjonen. Disse ulikhetene mellom studiene kan være årsaken til denne store variasjonen i observert terapeutisk område. Det ser i tillegg ut som om premature og nyfødte krever høyere plasmakonsentrasjon enn voksne for analgetisk effekt. En mulig årsak til dette kan være at nyfødte danner mindre av den aktive metabolitten M6G, samtidig som opioidreseptorene ikke er ferdig utviklet før postnatalalder [104, 128].

### **1.4.5 Dosering**

Den analgetiske effekten og sikkerheten av ulike doseringer er derimot bedre kjent blant ulike aldersgrupper. Hos postoperative barn 0- 14 år er 20-25 µg/kg/t funnet å være effektivt [129]. En annen studie konkluderte med at 14- 21 µg/kg/t var effektivt hos 85 % av pasientene i alderen 3 måneder- 12år [130]. En studie blant postoperative barn fra 3 måneder til 16 år rapporterte at 10- 40 µg/kg/t var effektivt, men at inadekvat smertelindring var assosiert med infusjonshastigheter lavere enn 20 µg/kg/t hos 65,5 % av tilfellene [131]. 25 µg/kg/t kontinuerlig infusjon er vist å redusere smerte hos premature [132], mens en annen studie viser at over 60 % av postoperative nyfødte hadde tilstrekkelig analgesi ved 10 µg/kg/t [123]. For postoperative barn <1år er det ikke vist noen forskjell i analgetisk effekt ved kontinuerlig infusjon og intermitterende bolusdoser [115, 133].

Ved St. Olavs hospital brukes 10- 20 µg/kg/t ved kontinuerlig infusjon og 0,05- 0,2 mg/kg ved intermitterende bolusdoser hos premature og fullbårne nyfødte (appendiks 7.2).

## **1.5 Hensikt med oppgaven**

Paracetamol er det viktigste og mest brukte analgetika, i tillegg til opioider, til premature og fullbårne nyfødte. På grunn av umodent gastrointestinalt system hos nyfødte, og av praktiske årsaker administreres paracetamol i dag hovedsakelig i form av stikkpiller. Den rektale absorpsjonen av paracetamol hos nyfødte og små barn er vist å være langsom, svært variabel og avhengig av alder. Dette kan videre føre til lang tid før innsettende analgetisk effekt eller i verste fall suboptimale plasmakonsentrasjoner som igjen kan gi redusert eller ingen analgetisk effekt. Ved intravenøs administrasjon unngår man absorpsjonsproblematikken og oppnår en raskere innsettende analgetisk effekt. Intravenøs paracetamol (Perfalgan®) er i dag godkjent for nyfødte barn født til termin, mens bruken til premature i dag foregår utenfor indikasjon. Det finnes i dag få studier som undersøker den farmakodynamiske effekten av paracetamol, spesielt på premature.

Denne oppgaven er en retrospektiv pilotstudie som bakgrunn for en klinisk studie som skal gjøres på premature og fullbårne nyfødte som har behov for smertebehandling. Hensikten med den kliniske studien er å undersøke den farmakodynamiske effekten av intravenøs administrert paracetamol, ved å studere assosiasjonen mellom plasmakonsentrasjonen av paracetamol og grad av smertelindring.

Hensikten med denne pilotstudien er derfor følgende:

- Utvikle en simuleringsmodell for morfin og paracetamol. Morfinmodellen skal i tillegg benyttes i den kliniske studien til å anta når de postoperative nyfødte ikke lengre har adekvat smertelindring av morfin før studiedosen av paracetamol gis.
- Å kartlegge den postoperative smertebehandlingen med paracetamol stikkpiller av premature og fullbårne nyfødte.
- Studere assosiasjonen mellom smertescore og estimert plasmakonsentrasjon av paracetamol og morfin.
- Undersøke assosiasjonen mellom paracetamolbruk og behovet for morfin.

## 2. Materialer og metoder

Studien er en retrospektiv studie hvor journaler fra postoperative premature og fullbårne nyfødte er brukt til å undersøke den postoperative smertebehandlingen av nyfødte, med hovedfokus på bruk av rektalt administrert paracetamol. Det var ikke nødvendig med søknad til Regional Etisk Komité, men studien ble forelagt og godkjent av Personvernombudet. Opplysninger om dose og doseringstidspunkt for paracetamol og morfin, smertescoreverdier, samt alder, vekt og diagnose er samlet inn fra pasientjournalene. Det laget to simuleringsmodeller, en for intravenøs administrert morfin og en for rektal administrert paracetamol, som er brukt til å estimere plasmakonsentrasjonen av morfin og paracetamol i det postoperative tidsforløpet for hver pasient ut fra journaldataene. Ut fra dette er assosiasjonen mellom estimert plasmakonsentrasjon av morfin og paracetamol og tilhørende smertescore videre analysert. I tillegg er journaldataene brukt for å undersøke assosiasjonen mellom paracetamolbruk og behovet for morfin.

Studien er en pilot til en klinisk studie med intravenøs administrert paracetamol til postoperative nyfødte, hvor man skal undersøke sammenhengen mellom målt plasmakonsentrasjon av paracetamol etter intravenøs administrasjon og grad av smertelindring.

### 2.1 Pasientjournaler

Journalene brukt i studien er hentet fra postoperative premature og fullbårne nyfødte som har vært innlagt på Nyfødt Intensiv, St. Olavs Hospital i perioden januar 2005- april 2009. Fra journalene har det blitt hentet data om kjønn, gestasjonsalder, vekt ved fødsel, diagnose, tidspunkt for operasjonsslutt, styrke og doseringstidspunkt for paracetamol og morfin, samt CRIES smertescore med tilhørende tidspunkt og eventuelle kommentarer.

Journaler fra tidligere enn 2005 er ikke blitt hentet inn og undersøkt, da rutinene for postoperativ smertebehandling ble endret i 2005 (appendiks 7.2). Dette medførte vesentlige endringer i retningslinjene som gjør at smertebehandlingen tidligere år skiller seg ut fra rutinene i dag og journaler fra tidligere enn 2005 er dermed ikke sammenliknbare med nyere journaler.

Pasientjournaler ble inkludert etter følgende inklusjons- og eksklusjonskriterier:



## Inklusjonskriterier:

1. Nyfødt med gestasjonsalder >24 uker
2. Postnatal alder < 1 uke
3. Gjennomgått et kirurgisk inngrep
4. Postoperativt smertebehandlet med rektalt administrert paracetamol
5. Kontinuerlig morfininfusjon i maksimalt 7 døgn
6. Foreligger CRIES- smerteskjema med smertescore og tidspunkt fra det postoperative forløpet

## Eksklusjonskriterier:

1. Andre alvorlige sykdommer eller misdannelser i tillegg (bla. hjertesykdom, kreft) som gjør at det postoperative forløpet kompliseres ytterligere
2. Diafragma hernia (komplisert postoperativt forløp og langvarig morfininfusjon)
3. Gastroschisis med anlagt silo (langvarig morfininfusjon)
4. Fentanyl administrert postoperativt
5. Intravenøst administrert paracetamol (Prodafalgan® eller Perfalgan®) postoperativt

## 2.2 Utvikling av en simuleringsmodell for paracetamol

Det ble utviklet en simuleringsmodell som estimerer konsentrasjonstidskurven for paracetamol etter rektal administrasjon i det postoperative forløpet for hver pasient ut fra opplysninger om, alder, vekt, dose og doseringstidspunkt i pasientjournalene.

### 2.2.1 Farmakokinetisk modellering

Simuleringsmodellen er laget i Microsoft® Office Excel 2007 og beregner clearance (CL) og distribusjonsvolum ( $V_d$ ) for hver pasient ut fra alder (PCA) og vekt (Kg). Modellen tar derfor hensyn til endringer i farmakokinetikken til paracetamol i forhold til alder og vekt.

Sammenhengen mellom alder og vekt med CL og  $V_d$  er hentet fra en populasjonsanalyse av paracetamol i premature og fullbårne nyfødte [40], og kan beskrives med følgende likninger:

$$\bullet \quad V/F_{\text{oral}} = (V_{\text{std}} \times \frac{W_t}{70}) \times (1 + \beta_{\text{vol}} \times e^{(-(PCA-28) \times \frac{\ln(2)}{T_{\text{vol}}})}) \quad (1)$$

$$\bullet \quad CL/F_{\text{oral}} = \left( CL_{\text{std}} \times \left( \frac{W_t}{70} \right)^{0,75} \right) \times (1 + \beta_{\text{cl}} \times (e^{(-(PCA-28) \times \frac{\ln(2)}{T_{\text{cl}}})})) \quad (2)$$

Absorpsjonshalveringstiden for paracetamol i triglyseridbaserte stikkpiller er i populasjonsstudien estimert å være 0,791 timer, og er ikke vist å variere med alderen [40]. Absorpsjonskonstanten er derfor lik for alle inkluderte pasienter. Ut fra likning (3) er denne estimert å være  $0,876 \text{ t}^{-1}$ . Pasientens eliminasjonskonstant ( $k_{el}$ ) og eliminasjonshalveringstid ( $t_{1/2}$ ) beregnes videre ut fra likning (4) og (5).

- $K_a = \frac{\ln(2)}{t_{1/2_{abs}}} \quad (3)$

- $K_{el} = \frac{CL}{V_d} \quad (4)$

- $t_{1/2} = \frac{\ln(2)}{K_{el}} \quad (5)$

Den relative biotilgjengeligheten ( $F_{rektal/oral}$ ) av paracetamol ved administrasjon av triglyseridbaserte stikkpiller synker med økt alder (PCA). Assosiasjonen kan beskrives med følgende likning [40]:

- $F_{rektal/oral} = F_{rektal/oral \text{ ved 28 uker PCA}} \times e^{((PCA-28)*\text{slope triglyceride})} \quad (6)$

Tabell 1 viser de farmakokinetiske parameterestimaterne for likningene hentet fra populasjonsstudien [40].

**Tabell 1:** Standardiserte farmakokinetiske parameterestimater og andre estimater hentet fra populasjonsstudien [40] som simuleringsmodellen for paracetamol er utviklet fra.

Parameterestimater	Verdi
$V_{std}$ (L/ 70kg)	66,6
$CL_{std}$ (L/t/70kg)	12,5
$F_{rektal/oral}$ (ved 28 uker PCA for triglyseridbasert stikkpille)	0,858
$t_{1/2_{abs}}$ (t)	0,791
Absorpsjonsforsinkelse (t)	0,101
$B_{vol}$	0,647
$B_{cl}$	-0,941
$T_{vol}$ (uker)	11,5
$T_{cl}$ (uker)	11,3
Slope triglyceride	-0,00513

Ut fra angitte estimerte farmakokinetiske parametrene samt alder, vekt, dose og doseringstidspunkt for paracetamol for hver pasient, ble de individuelle

konsentrasjonstidskurvene estimert. En førsteordens absorpsjon og eliminasjon og en en-kompartiment distribusjonsmodell ble brukt for å estimere de postoperative konsentrasjonene av paracetamol, ut fra følgende likning:

$$\bullet \quad C_t = \left( \frac{F \times \text{Dose} \times K_a}{V_d \times (K_a - K_{el})} \right) \times (e^{-K_{el} \times t} - e^{-K_a \times t}) \quad (7)$$

I populasjonsstudien ble en absorpsjonsforsinkelse på 6,06 minutter estimert [40]. Det er tatt hensyn til denne forsinkelsen i modellen ved å trekke fra denne tiden i siste ledd i likning (7), slik at det tar 6,06 minutter før konsentrasjonsforløpet starter etter angitt tidspunkt for administrasjon av paracetamol.

Modellen tar hensyn til at det kan administreres ulike styrker av paracetamol i det postoperative forløpet for hver pasient. Dette er gjort ved å bruke formel (7) for hver administrerte dose, slik at plasmakonsentrasjonsforløpet for hver enkelt dose beregnes. Den totale eksponeringen er videre beregnet ved å summere alle plasmakonsentrasjonene for hver enkelt dose.

Det tas også hensyn til at tidspunktet for administrasjon varierer siden det administreres flere doser etter hverandre i det postoperative forløpet. Tidspunktet for operasjonsslutt settes lik tiden null for alle pasienter som får paracetamol administrert postoperativt. Dersom første dose paracetamol administreres peroperativt, settes tidspunktet for første administrasjon lik null. Tidspunktet for den videre administrasjonen regnes som antall timer fra tiden null.

Dermed, ved å plote inn alder (PCA), vekt (kg), dose paracetamol (mg) og tidspunkt for dosen (t), beregner modellen det totale, antatte plasmakonsentrasjonsforløpet for hvert enkelt individ.

### 2.3 Utvikling av simuleringsmodell for morfin

Det er utviklet en simuleringsmodell som estimerer antatt konsentrasjon av morfin administrert som infusjon, bolusdoser eller en kombinasjon, ut fra opplysninger om dose og doseringstidspunkt for hver enkelt pasient, tilsvarende som modellen for paracetamol.

### 2.3.1 Farmakokinetisk modellering

Simuleringsmodellen for morfin er laget i Microsoft® Office Excel 2007 og beregner antatt plasmakonsentrasjon av morfin administrert som kontinuerlig infusjon, intermitterende bolusdoser eller en kombinasjon. Modellen regner ut clearance (CL) for hver enkel pasient basert på alder (PMA) og vekt (kg). Sammenhengen mellom CL og alder og vekt er hentet fra en nylig publisert populasjonsstudie [116] og kan beskrives med følgende likning:

$$\bullet \quad CL \text{ (L/t)} = CL_{\text{std}} \times \left(\frac{Wt}{70}\right)^{0,75} \times \frac{PMA^{\text{HillCL}}}{PMA^{\text{HillCL}} + CL_{\text{mat50}}^{\text{HillCL}}} \quad (8)$$

For premature nyfødte (PMA < 37 uker) multipliseres  $CL_{\text{std}}$  med en skaleringsfaktor lik 0,61 (FDEVCL) for å ta hensyn til variasjoner i clearance hos premature i forhold til fullbårne nyfødte.

Distribusjonsvolumet hos premature varierer ikke med alderen (PMA og PNA), og ble funnet å være 190 L/ 70kg (2,71 L/kg)[116]. Hos fullbårne nyfødte derimot, varierer distribusjonsvolumet med alderen. I modellen er det derimot antatt at distribusjonsvolumet ikke endrer seg med alderen og er satt lik 2,71 L/kg for både premature og fullbårne nyfødte.

Pasientens eliminasjonskonstant ( $k_{\text{el}}$ ) og halveringstid ( $t_{1/2}$ ) beregnes videre ut fra likning (4) og (5). Tabell 2 viser parameterestimaterne og tilhørende verdier for likningene som er brukt i modellen, hentet fra populasjonsstudien [116].

**Tabell 2:** Standardiserte farmakokinetiske parameterestimater og andre estimater fra populasjonsstudien [116] som simuleringsmodellen for morfin er utviklet fra.

Parameterestimater	Verdi
$CL_{\text{std}}$ (L/t/70kg)	84,2
$CL_{\text{mat50}}$ (uker)	54,2
HillCL	3,92
FDEVCL	0,61

Ut fra overnevnte estimerte farmakokinetiske parametre, pasientens alder og vekt, samt dose og doseringstidspunkt, er plasmakonsentrasjonstidskurven for hver enkel pasient estimert. Det

er antatt en første ordens eliminasjon og en en- kompartment distribusjonsmodell, og morfinkonsentrasjonene estimeres dermed ut fra følgende likninger:

$$\bullet \quad C_{ss} = \frac{R_0}{CL} \quad (9)$$

$$\bullet \quad C_t = C_{ss} \times (1 - (e^{-K_{el} \cdot t})) \quad (10)$$

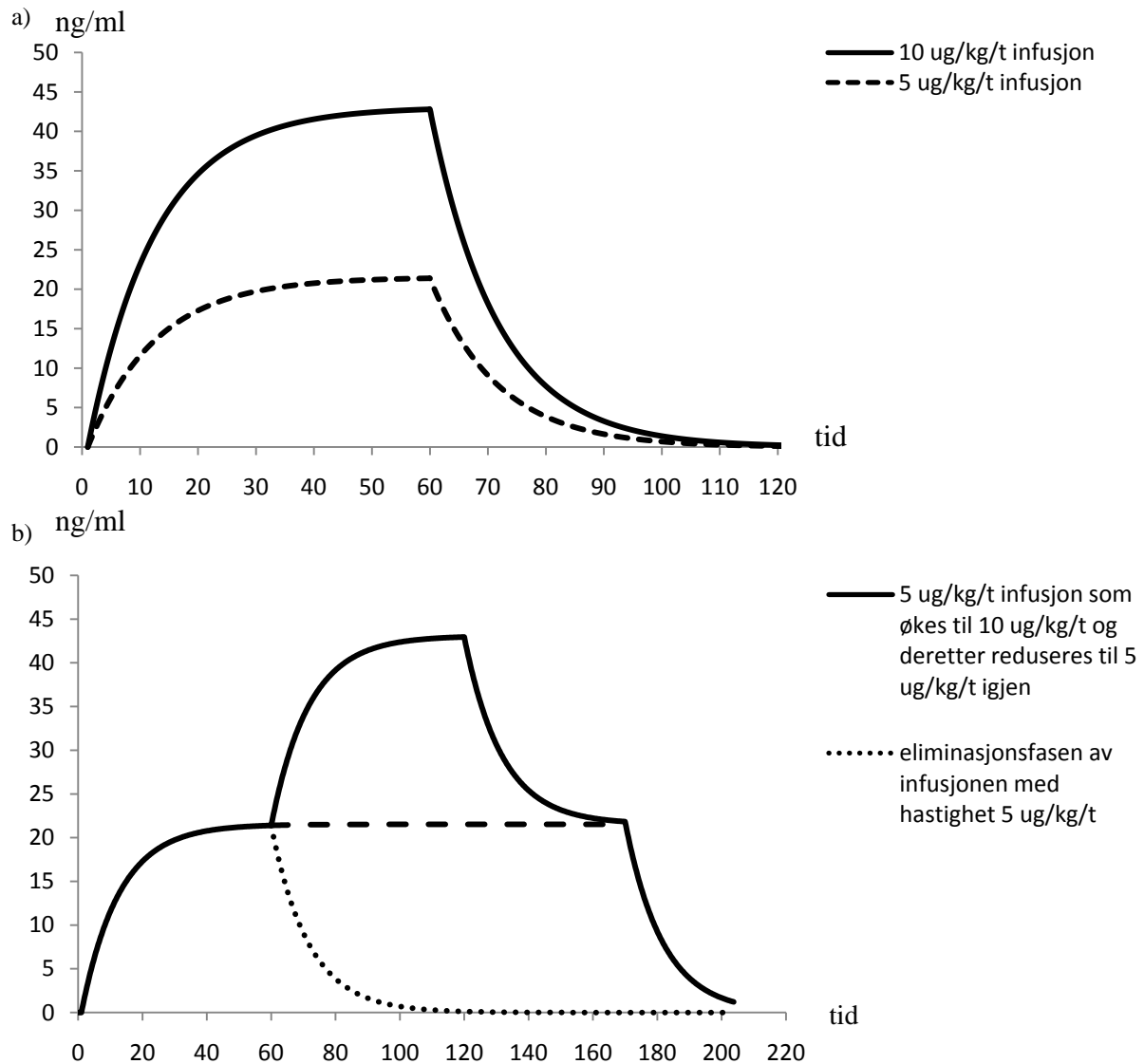
$$\bullet \quad C_t = C_{\text{endret inf.h.}} \times (e^{-K_{el} \cdot t}) \quad (11)$$

$$\bullet \quad C_0 = \frac{\text{Dose}}{V_d} \quad (12)$$

$$\bullet \quad C_t = C_0 \times (e^{-K_{el} \cdot t}) \quad (13)$$

Infusjonsmodellen tar hensyn til endringer i både infusjonshastighet og varighet, og at det kan administreres flere bolusdoser i ulik styrke til ulikt tidspunkt. Modellen behandler den kontinuerlige infusjonen og de intermitterende bolusdosene hver for seg, og finner den totale plasmakonsentrasjonen for den kontinuerlige infusjonen og for de intermitterende bolusdosene separat først. Disse plasmakonsentrasjonene summeres tilslutt slik at den totale plasmakonsentrasjonen beregnes. Modellen estimerer postoperative konsentrasjoner av morfin med et tidsintervall på 15 minutter.

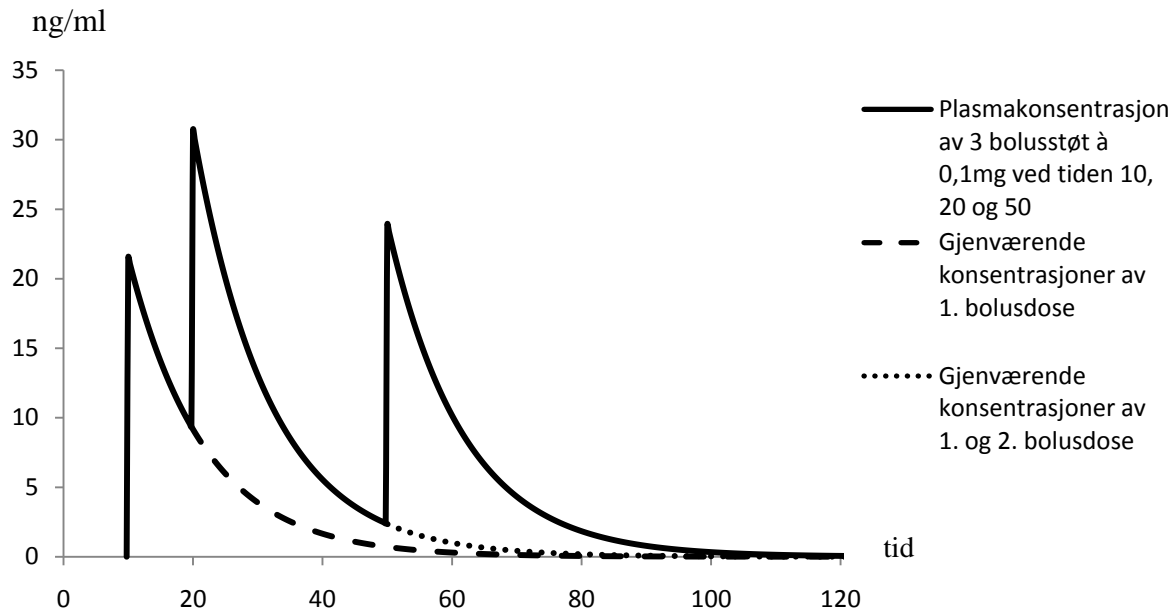
En kontinuerlig infusjon med endringer i infusjonshastigheten behandles som flere enkeltstående infusjoner med ulike hastigheter. En endring i infusjonshastigheten kan derfor sees på som seponering av den pågående infusjonen og samtidig start av en ”ny” infusjon med en infusjonshastighet tilsvarende den infusjonshastigheten som man øker eller reduserer den siste pågående infusjonen til. Konsentrasjonsforløpet etter en endring i infusjonshastigheten vil derfor være summen av konsentrasjonene ved eliminasjon av den siste pågående infusjonen, og konsentrasjonene av den ”nye” infusjonen. Konsentrasjonene av den ”nye” infusjonen beregnes ved bruk av likning (9) og (10), og konsentrasjonene ved eliminasjon av den siste pågående infusjonen før hastighetsendring beregnes ved bruk av likning (11). Tidspunktene for initiering av infusjon, endring i infusjonshastighet og seponering, tas hensyn til ved å trekke fra tiden til hendelsen skal inntreffe i likningene. Modellen gjør dette for hver enkelt periode med ulik infusjonshastighet slik at man får det totale plasmakonsentrasjonsforløpet. Se figur 2 for nærmere beskrivelse.



**Figur 2: Antatt plasmakonsentrasjon ved kontinuerlig morfininfusjon simulert av modell laget i Microsoft Office Excel 2007. (a)** Figuren viser to kontinuerlige morfininfusjoner som begge seponeres ved tiden 60. En kontinuerlig morfininfusjon med hastighet 10 g/kg/t gir i dette tilfellet en  $C_{ss}$  lik ca 43 ng/ml, og en infusjon med hastighet 5 ug/kg/t gir en  $C_{ss}$  lik ca. 21,5 ng/ml, altså halvparten av  $C_{ss}$  ved en infusjon med hastighet 10 ug/kg/t. **(b)** Figuren viser en kontinuerlig morfininfusjon med hastighet 5 ug/kg/t fra tiden 1 til 60, som deretter doubles til 10 ug/kg/t fra tiden 60 til 120. Fra tiden 120 reduseres hastigheten til 5 ug/kg/t igjen og seponeres ved tiden 170. Å doble infusjonshastigheten fra 5 til 10 ug/kg/t, er det samme som å seponere infusjonen med hastighet 5 ug/kg/t, og starte en ny infusjon samtidig (her ved tiden 60) med hastighet 10 ug/kg/t. Den totale plasmakonsentrasjonen blir da summen av eliminasjonsfasen til infusjonen med hastighet 5 ug/kg/t (.....) og den nye infusjonen med hastighet 10 ug/kg/t. Det er dette prinsippet modellen benytter.

Ved administrasjon av intermitterende bolusdoser, beregner modellen først konsentrasjonsforløpet for hver bolusdose ved bruk av likning (12) og (13) og behandler de som separate bolusdoser. Dersom det gis flere bolusdoser etter hverandre, vil den totale plasmakonsentrasjonen av bolusdosene være summen av de gjenværende konsentrasjonene

fra alle tidligere bolusdoser, samt plasmakonsentrasjonsforløpet for den siste bolusdosen. Se figur 3 for detaljert beskrivelse.



**Figur 3: Antatt plasmakonsentrasjon etter 3 intermitterende bolusdoser à 0,1mg ved tiden 10, 20 og 50, simulert av modell laget i Microsoft Office Excel 2007. Den totale plasmakonsentrasjonen etter den andre bolusdosen er summen av plasmakonsentrasjonene etter en enkelt bolusdose à 0,1mg og gjenværende konsentrasjoner av den første bolusdosen etter tiden 20. Den totale plasmakonsentrasjonen etter den tredje bolusdosen er følgelig summen av gjenværende plasmakonsentrasjoner etter den første og andre bolusdosen, samt plasmakonsentrasjonene etter en enkelt bolusdose à 0,1mg.**

Ved administrasjon av intermitterende bolusdoser i tillegg til kontinuerlig infusjon, summerer modellen den totale plasmakonsentrasjonen for den kontinuerlige infusjonen og den totale plasmakonsentrasjonen av alle bolusdosene for å estimere det totale plasmakonsentrasjonsforløpet.

Tidspunktet for operasjonsslutt eller tidspunktet for når første dose morfin administreres settes lik tiden null. Det postoperative konsentrasjonsforløpet beregnes i modellen som antall timer etter dette. Modellen er kun sensitiv for tider plottet inn som hele kvarter og alle tidspunkt for start, seponering og endring av infusjonshastigheten må derfor rundes av til nærmeste kvarter. I tillegg estimerer modellen konsentrasjoner med et tidsintervall på 15 minutter i den postoperative perioden. Modellen tar hensyn til at alle hendelser skal komme i riktig tidsmessig forhold til hverandre ved at modellen for hver hendelse trekker fra tiden når hendelsen skal initieres. Da vil plasmakonsentrasjonsforløpet for den enkelte hendelsen starte på riktig tidspunkt i forhold til hverandre. Plasmakonsentrasjonene for hver enkelt hendelse estimeres likevel for hele den postoperative perioden fra tiden null, men

”plasmakonsentrasjonene” som beregnes før tiden hvor hendelsen skal initieres vil enten være negative, større eller mindre enn  $C_0$  eller større eller mindre enn plasmakonsentrasjon rett før en endring i infusjonshastigheten, avhengig av om det er en infusjon eller bolusdose. I tillegg til tidspunktene for når de ulike hendelsene initieres og seponeres, utnyttes dette til å skille plasmakonsentrasjonene fra riktig periode fra de andre ”plasmakonsentrasjonene” ved å bruke en rekke logiske funksjoner i Microsoft Office Excel 2007 (HVIS- og OG- funksjoner).

### 2.4 Analyser og statistiske metoder

I denne studien ble det utført statistiske analyser for å undersøke assosiasjonen mellom de observerte smertescoreverdiene og de tilhørende estimerte paracetamol- og morfinkonsentrasjonene beregnet ved bruk av simuleringsmodellene laget i Microsoft Office Excel 2007. I tillegg ble det utført analyser for å undersøke om paracetamolbruken har betydning for behovet for morfin i det postoperative forløpet.

Alle statistiske analyser er utført med Statistical Product and Service Solutions (SPSS) for Windows versjon 16.0. En statistisk signifikant forskjell er betraktet ved  $p$ - verdier  $< 0,05$ .

#### 2.4.1 Pasientgrupper

Pasientene er delt inn i ulike pasientgrupper ut fra de ulike kombinasjonene av postoperativ smertebehandling med paracetamol og morfin pasientene har fått (tabell 3). Dette for å gjøre pasientpopulasjonen så lik som mulig for de ulike statistiske analysene. Det er totalt 23 pasienter inkludert i studien, slik at det er en overlap mellom pasientene i gruppe 1, 2 og 3.

**Tabell 3:** *Pasientgruppene med inklusjonskriterier og antall pasienter.*

Gruppe nr.	Inklusjonskriterier	Antall pasienter
1	Alle pasienter som har en periode i det postoperative forløpet hvor morfinkonsentrasjonen er estimert å være $< 10$ ng/ml, og som ikke har fått administrert midazolam postoperativt	18
2	Alle pasienter, ekskludert pasienter som har fått midazolam postoperativt	20 <sup>1</sup>
3	Pasienter som har fått morfininfusjon og eventuelt bolusdoser, ekskludert pasienter som har fått midazolam postoperativt	14
4	Pasienter som kun har fått morfin i form av bolusdoser i tillegg til paracetamol stikkpiller	6

**Anmerkning:** <sup>1</sup>En pasient i denne pasientgruppen fikk ikke morfininfusjon (nr. 20) og denne pasienten er derfor ikke inkludert i analysene som omfatter smertescore og estimert morfinkonsentrasjon. Det er derfor totalt 19 pasienter inkludert i disse analysene.



### 2.4.2 Estimerte konsentrasjonstidskurver for paracetamol og morfin

Ved å plotte alder, vekt, dose og doseringstidspunkt for administrasjon av paracetamol inn i simuleringsmodellen for paracetamol (kapittel 2.2) ble konsentrasjonstidskurven for paracetamol estimert for hver pasient. Det samme ble gjort for morfin ved å plotte inn alder, vekt, infusjonshastighet, tidspunkt for start og endring av infusjonshastigheten, samt styrke på administrerte bolusdoser og tidspunkt for administrasjon av bolusdosene inn i simuleringsmodellen for morfin (kapittel 2.2).

Ved alle tilfeller hvor smertevurderingen har ført til administrasjon av morfin i form av bolusdoser og tidspunktene for smertevurdering og administrasjon er likt anført i pasientjournalen, er tidspunktet for smertevurderingen forskjøvet et kvarter tidligere enn tidspunktet for administrasjonen av bolusdosen i konsentrasjonstidskurven. Alle tidspunkt for administrasjon av morfin, endring i infusjonshastigheten og seponering er rundet av til nærmeste kvarter. Det ble deretter laget en felles konsentrasjonstidskurve for morfin og paracetamol, og smertescoreverdiene ble plottet inn ved tidspunktet for smertevurdering.

Gjennomsnitt og standardavvik av individuelle estimerte farmakokinetiske parametre for paracetamol og morfin ble videre beregnet. For paracetamol ble gjennomsnittlig clearance ( $CL/F_{\text{oral}}$ ), distribusjonsvolum ( $V_d/F_{\text{oral}}$ ), eliminasjonskonstant ( $k_{\text{el}}$ ), halveringstid ( $t_{1/2}$ ) og rektal biotilgjengelighet ( $F_{\text{rektal/oral}}$ ) estimert, og for morfin ble gjennomsnittlig clearance ( $CL$ ), distribusjonsvolum ( $V_d$ ), eliminasjonskonstant ( $K_{\text{el}}$ ) og halveringstid ( $t_{1/2}$ ) estimert.

### 2.4.3 Postoperativ smertebehandling med paracetamol og morfin

#### *Paracetamol*

Antall administrerte paracetamoldoser, styrken på eventuell ladningsdose (mg/kg), styrken på enkeltdosen (mg/kg), gjennomsnittlig døgndose (mg/kg/døgn), antall døgn behandlet med paracetamol (døgn) og tid til initiering av paracetamolbehandlingen etter operasjonslutt (t) ble beregnet for hver pasient ut fra journaldataene. Gjennomsnitt og standardavvik ble deretter estimert.

En regresjonsanalyse med gjennomsnittlig enkeltdose (mg/kg) som forklaringsvariabel og gjennomsnittlig døgndose (mg/kg/døgn) av paracetamol som responsvariabel ble utført for å analysere om den gjennomsnittlige døgndosen varierer med størrelsen på enkeltdosen.

For alle pasientene ble tiden til konsentrasjonen av paracetamol er estimert å være over 10 mg/L i hele eller lengst mulig av doseringsintervallet beregnet. Avhengig om dataene var normalfordelt eller ikke, ble det utført enten t-test eller Wilcoxon's test for uparete data for å analysere om det er noen forskjell i tiden til å nå konsentrasjoner over 10 mg/L mellom de som fikk administrert rektal ladningsdose med paracetamol og de som ikke fikk ladningsdose.

### *Morfin*

Antall bolusdoser administrert, gjennomsnittlig styrke på bolusdose (mg/kg), total mengde bolusdoser (mg), total infusjonsvarighet (t), gjennomsnittlig infusjonshastighet (ug/kg/t), total infusjonsmengde (mg) og total mengde morfin administrert (mg) ble beregnet for hver pasient ut fra pasientjournalene. Gjennomsnitt og standardavvik ble videre estimert.

## **2.4.4 Postoperativ smertevurdering**

Antall smertescoringer, tid fra operasjonsslutt til start av smertevurdering (t), total varighet av smertevurdering (t), gjennomsnittlig hyppighet av smertevurdering (t), gjennomsnittlig smertescore og antall smertescore over 3, ble beregnet for alle pasientene. Gjennomsnitt og standardavvik ble estimert.

## **2.4.5 Assosiasjon mellom smertescore og estimert konsentrasjon**

### *Lineære sammensatte modeller*

Ut fra pasientenes simulerte plasmakonsentrasjonstidskurve for paracetamol og morfin, ble de estimerte konsentrasjonene av paracetamol og morfin på tidspunkt for smertevurdering beregnet. For å analysere assosiasjonen mellom smertescore og estimert konsentrasjon av paracetamol, er smertescoreverdier og tilhørende estimerte paracetamolkonsentrasjoner fra pasientgruppe 1 benyttet, mens for å analysere assosiasjonen mellom smertescore og estimert konsentrasjon av morfin, er pasientgruppe 2 benyttet.

Lineære sammensatte modeller (Linear Mixed Models) ble laget for å analysere om estimerte konsentrasjoner av morfin og paracetamol kan forklare variasjonen i smertescore. De ulike kovariatene og faktorene som ble benyttet i modellene for henholdsvis paracetamol og morfin er oppsummert i tabell 4.

**Tabell 4:** Oversikt over kovariatene og faktorene i de lineære sammensatte modellene for paracetamol og morfin. Pasientgruppe 1 ble brukt til å undersøke assosiasjonen mellom smertescoré estimert paracetamolkonsentrasjon, mens pasientgruppe 2 ble brukt til å analysere assosiasjonen mellom smertescoré og estimert morfinkonsentrasjon.

Variabler	Assosiasjon mellom estimerte paraetamolkonsentrasjoner og smertescoré <sup>1</sup>	Assosiasjon mellom estimerte morfinkonsentrasjoner og smertescoré <sup>2</sup>
Kovariater	Estimerte paracetamolkonsentrasjoner	Estimerte morfinkonsentrasjoner
	Tidspunkt for smertevurdering (Antall timer etter operasjonsslutt)	Estimerte paracetamolkonsentrasjoner
		Tidspunkt for smertevurdering (antall timer etter operasjonsslutt)
Faktorer	Type kirurgisk inngrep	Type kirurgisk inngrep

**Anmerkninger:** <sup>1</sup>Analysen er gjort på pasientgruppe 1.

<sup>2</sup>Analysen er gjort på pasientgruppe 2.

For pasientgruppe 1, som benyttes for å analysere assosiasjonen mellom smertescoré og estimert paracetamolkonsentrasjon er ikke morfinkonsentrasjonen en kovariat, da morfinkonsentrasjonen er estimert å være mindre enn 10 ng/ml ved tidspunkt for alle smertescoréverdier i denne pasientgruppen. 10 ng/ml er definert som en cut- off verdi i denne pasientgruppen, og det er antatt at pasientene ikke har adekvat analgetisk effekt av morfin ved konsentrasjoner under denne grensen. Alle i pasientgruppe 2, som benyttes for å analysere assosiasjonen mellom smertescoré og estimert morfinkonsentrasjon, får administrert paracetamol stikkpiller parallelt med morfin. For å ta hensyn til at paracetamol administreres samtidig er paracetamolkonsentrasjonen en kovariat i modellen for morfin.

Tidspunktet for smertevurdering etter operasjonsslutt er en annen klinisk relevant parameter som også kan forklare variasjonen i smertescoré, da smerteintensiteten vanligvis synker med tiden etter et kirurgisk inngrep. Smerteintensiteten kan også variere mellom de ulike kirurgiske inngrepene for pasientene, og må derfor også tas hensyn til.

Alle kovariatene og faktorene for hver av analysene ble først kjørt hver for seg i en univariat, lineær sammensatt modell med smertescoré som avhengig variabel for både pasientgruppe 1 og 2. Variablene med p- verdi < 0,1 og eventuelle klinisk relevante parametre med p- verdi > 0,1 fra de respektive pasientgruppene ble deretter kjørt sammen i en multivariat, lineær

sammensatt modell. Modelloppbyggingen for univariatanalysene er den samme for begge pasientgruppene, bortsett fra at morfinkonsentrasjonen ikke er en kovariat i modellene for paracetamol, fordi det er antatt at pasientene ikke har signifikant analgetisk effekt av morfin ved disse smertescorene.

Appendiks 7.3.1 viser modelloppbyggingen for de univariate, lineære sammensatte modellene.

### *Estimerte konsentrasjoner av paracetamol og morfin ved tilstedeværelse av smerte og ved ingen smerte*

Gjennomsnittlige estimerte konsentrasjoner av paracetamol og morfin ved tilstedeværelse av smerte og ved ingen smerte ble sammenliknet. Smertescoreverdier fra 0- 3 er definert som ingen smerte, mens smertescore- verdier fra 4- 10 er definert som smerte (Appendiks 7.1). For hver pasient i pasientgruppe 1 som hadde smertescoringer både over og under 3, ble gjennomsnittlig estimert konsentrasjon av paracetamol ved smerte (konsentrasjoner ved smertescore 4-10) og ved ingen smerte (konsentrasjoner ved smertescore 0-3) estimert. Det samme ble gjort for morfin blant pasientene i pasientgruppe 2. Statistisk analyse ble deretter utført for å analysere forskjellen i estimerte, gjennomsnittlige konsentrasjoner av paracetamol og morfin ved tilstedeværelse av smerte og ved ingen smerte. Avhengig om dataene er normalfordelt eller ikke, ble det utført t- test eller Wilcoxon's test for parete data.

### **2.4.6 Assosiasjon mellom paracetamolbruk og morfinbehov**

Følgende variabler fra pasientjournalene er benyttet til å analysere om paracetamolbruken kan ha noen effekt på behovet for morfin.

#### *Variabler som beskriver paracetamolbruken*

Følgende variabler ble brukt til å beskrive paracetamolbruken til pasientene:

- Gjennomsnittlig døgndose av paracetamol (mg/kg/døgn)
- Tid til administrasjon av første dose paracetamol (t)

Den gjennomsnittlige døgndosen av paracetamol (mg/kg/døgn) er estimert ut fra faktiske tidspunkt for administrasjon anført i pasientjournalene. Tiden til administrasjon av første dose

paracetamol er antall timer fra operasjonsslutt til tidspunkt for initiering av paracetamolbehandlingen.

### *Variabler som beskriver morfinbehovet*

De variablene som ble brukt til å beskrive morfinbehovet for de inkluderte pasientene, hentet fra pasientjournalene, var følgende:

- Antall administrerte bolusdoser med morfin i den postoperative perioden
- Gjennomsnittlig morfininfusjonshastighet ( $\mu\text{g/kg/t}$ )
- Total mengde morfin administrert ved infusjon ( $\text{mg/kg}$ )

Antall administrerte bolusdoser med morfin i det postoperative forløpet er det totale antall bolusdoser administrert som følge av tilstedeværelse av smerte hos pasienten. Bolusdoser administrert profylaktisk før prosedyrer (veiling, stell) ved ingen tilstedeværelse av smerte, er ikke tatt med i analysene hvor effekten av paracetamolbruken på morfinbehovet er undersøkt.

### *Statistiske analyser*

En rekke regresjonsanalyser med de ulike paracetamolvariablene som forklaringsvariabler og morfinvariablene som responsvariabler ble utført for å undersøke om paracetamolbruken kan forklare noe av behovet for morfin i det postoperative forløpet. Tabell 5 gir en oversikt over regresjonsanalysene.

**Tabell 5:** Oversikt over de totalt 8 regresjonsanalysene med de ulike forklarings- og responsvariablene.

Pasient- gruppe	Forklaringsvariabel	Responsvariabel
3	Døgndose paracetamol ( $\text{mg/kg/døgn}$ )	Antall morfinboluser administrert
		Gj.snittlig infusjonshastighet ( $\text{t}$ )
	Tid til adm. av 1.dose paracetamol ( $\text{t}$ )	Total mengde morfininfusjon ( $\text{mg/kg}$ )
		Antall morfinboluser administrert
4	Døgndose paracetamol ( $\text{mg/kg(døgn)}$ )	Gj. snittlig infusjonshastighet ( $\text{t}$ )
		Total mengde morfininfusjon ( $\text{mg/kg}$ )
	Tid til adm. av 1. dose paracetamol ( $\text{t}$ )	Antall morfinboluser administrert
		Antall morfinboluser administrert

For å undersøke om døgndosen av paracetamol kan forklare noe av behovet for morfin i form av infusjon og bolusdoser, ble pasientene som har fått morfininfusjon og eventuelt bolusdoser i tillegg til paracetamol (pasientgruppe 3) inkludert. For pasientene som kun har fått paracetamol stikkpiller og morfinbolusdoser ved behov (pasientgruppe 4), ble det kjørt

regresjonsanalyse med døgndose paracetamol som forklaringsvariabel og antall bolusdoser med morfin administrert som responsvariabel. For hver regresjonsanalyse ble forutsetningene for lineær regresjon kontrollert. Ved signifikant avvik fra normalitet blant residualene ( $p < 0,05$ ), ble responsvariabelen ln- transformert før ny regresjonsanalyse ble utført.

For regresjonsanalysene med tid til administrasjon av første dose paracetamol etter operasjonslutt (t) som forklaringsvariabel og henholdsvis antall bolusdoser morfin, gjennomsnittlig infusjonshastighet ( $\mu\text{g/kg/t}$ ) og total mengde morfininfusjon administrert ( $\text{mg/kg}$ ) som responsvariabler, ble det tatt hensyn til størrelsen på den gjennomsnittlige døgndosen av paracetamol ( $\text{mg/kg/døgn}$ ) for både pasientgruppe 3 og 4. En tidlig initiering av paracetamolbehandlingen med en adekvat dose er teoretisk forventet å gi lavere morfinbehov enn pasienter initiert på samme tidspunkt med en suboptimal dose. Hver pasient ble derfor kategorisert etter om de fikk gjennomsnittlige døgndoser av paracetamol større eller mindre enn  $60 \text{ mg/kg/døgn}$ . Denne grensen er valgt fordi det er den maksimale anbefalte døgndosen i følge retningslinjene (appendiks 7.2). Regresjonsanalyser ble utført på hver dosegruppe for både pasientgruppe 3 og 4 avhengig av om kravene for lineær regresjon var oppfylt eller ikke.

For pasientgruppe 3 og 4 ble også forskjellen i antall administrerte bolusdoser av morfin mellom pasientene som fikk gjennomsnittlig døgndose av paracetamol større eller mindre enn  $60 \text{ mg/kg/døgn}$  analysert. Avhengig om dataene er normalfordelt eller ikke, ble det utført enten t- test eller Wilcoxon's test for uparete data.

### 3. Resultater

#### 3.1 Pasienter

Totalt 58 pasientjournaler for nyfødte barn som har fått postoperativ smertebehandling med morfin og paracetamol ble gjennomgått, hvorav 23 ble inkludert og 35 ekskludert fra studien (tabell 7). Gjennomsnittlig alder på de inkluderte pasientene var  $34,8 \pm 1,7$  gestasjonsuker med gjennomsnittlig vekt  $2,49 \pm 0,47$  kg ved fødsel. Av de 23 pasientene har 17 diagnosen gastroschisis. Tre pasienter fikk midazolam administrert postoperativt (tabell 6). Alle pasientene har fått fentanyl peroperativt som analgetisk komponent til generell anestesi.

**Tabell 6:** Oversikt over demografiske data for de 23 inkluderte pasientene.

ID nr.	Diagnose	Kjønn (J/G)	Alder ved fødsel (GA-uker)	Alder ved operasjon (PNA-dager)	Vekt ved operasjon (Kg)	Postopr. smertebehandling i tillegg til paracetamol		
						Morfin-bolus	Morfin-infusjon	Annet
1	DA	G	34	1	2,15	X		
2	ØA	G	33	3	2,13		X	MB
3	GC	G	36	0	2,69	X		
4	GC	J	35	0	2,77	X	X	
5	DA	J	34	1	1,87	X	X	
6	GC	J	33	1	2,24	X	X	MI
7	DA	G	34	0	2,87		X	
8	GC	J	34	0	2,60	X	X	
9	GC	J	36	0	2,78	X	X	
10	GC	J	36	0	2,85	X	X	
11	GC	G	36	0	3,15		X	
12	GC	G	35	0	2,75	X	X	
13	GC	G	33	0	2,02	X		
14	GC	J	33	0	1,87	X	X	
15	GC	G	34	0	2,34		X	
16	GC	G	34	0	2,35	X		
17	GC	G	36	0	3,08	X	X	MI
18	GC	J	35	0	2,19	X	X	
19	GC	G	36	0	2,79		X	
20	GC	G	35	0	2,32			
21	GC	G	35	0	2,06	X		
22	ØA	G	41	1	3,60	X	X	
23	ØA	G	33	0	1,71	X	X	
<b>Gj.snitt</b>			34,8	0,3	2,49			
<b>± SD</b>			± 1,7	± 0,7	± 0,47			

**Forkortelser:** DA= Duodenalatresi, ØA= Øsufagusatresi; GC= Gastroschisis G= gutt, J= jente, GA= gestasjonsalder, PNA= Postnatal alder, MI= Midazolaminfusjon, MB= midazolambolus.

**Tabell 7:** Årsaker til eksklusjon av pasienter fra studien.

Årsak til eksklusjon	Antall
Manglende journaler/ skjemaer	9
Postnatal alder > 1 uke	8
Andre alvorlige sykdommer/ misdannelser (hjertesykdommer, kreft osv.)	2
Gastroschisis med siloanleggelse	2
Langvarig morfininfusjon (> 1 uke)	7
Fentanyl postoperativt	3
Ikke administrert paracetamol postoperativt (<3 doser)	2
Intravenøst administrert paracetamol (Prodafalgan/ Perfalgan)	2
Totalt antall ekskluderte	35

## 3.2 Estimerte farmakokinetiske parametre

Simuleringsmodellen estimerer farmakokinetiske parametrene ut fra alder og vekt for hver pasient for å kunne estimere de antatte plasmakonsentrasjonene av paracetamol og morfin ut fra opplysningene om dose og doseringstidspunkt i pasientjournalene.

### 3.2.1 Paracetamol

Clearance ( $CL/F_{oral}$ ) og distribusjonsvolumet ( $V_d/F_{oral}$ ) for paracetamol er estimert til å være gjennomsnittlig  $0,31 \pm 0,12$  L/t og  $3,5 \pm 0,57$  L for pasientene, og halveringstiden gjennomsnittlig  $8,3 \pm 1,6$  timer (tabell 8).

Appendiks 7.4 gir en oversikt over de individuelle estimerte farmakokinetiske parametrene som er benyttet i estimeringen av plasmakonsentrasjonen av paracetamol.

**Tabell 8:** Gjennomsnittlige, estimerte farmakokinetiske parametre for paracetamol for de inkluderte pasientene.

	$CL/F_{oral}$ (L/t)	$V_d/F_{oral}$ (L)	$k_{el}$ (t <sup>-1</sup> )	$t_{1/2}$ (t)	$F$ rektal/oral	$K_a$ (t <sup>-1</sup> )
<b>Gj.snitt</b>	0,31	3,50	0,087	8,3	0,84	0,876
<b>± SD</b>	±0,12	± 0,57	± 0,02	± 1,6	± 0,01	±0,00

### 3.2.2 Morfin

Gjennomsnittlig clearance (CL) og distribusjonsvolum ( $V_d$ ) for morfin er estimert å være  $0,69 \pm 0,37$  L/t og  $6,75 \pm 1,28$  L for de inkluderte pasientene, og halveringstiden gjennomsnittlig  $7,4 \pm 1,1$  timer (tabell 9).

Appendiks 7.5 gir en oversikt over de individuelle estimerte farmakokinetiske parametrene som er benyttet i estimeringen av plasmakonsentrasjonen av morfin.



**Tabell 9:** Gjennomsnittlige, estimerte farmakokinetiske parametre for morfin for de inkluderte pasientene.

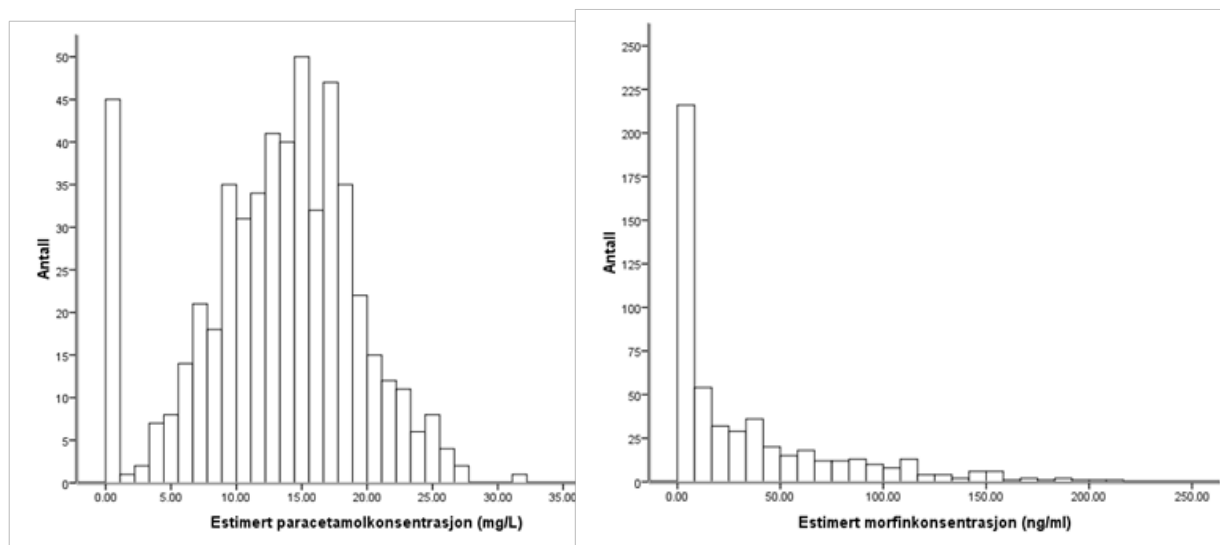
	CL (L/t)	V <sub>d</sub> (L)	k <sub>el</sub> (t <sup>-1</sup> )	t <sup>1/2</sup> (t)
<b>Gj.snitt</b>	0,69	6,75	0,098	7,4
<b>± SD</b>	± 0,37	± 1,28	± 0,03	± 1,1

### 3.3 Estimerte konsentrasjonstidskurver for paracetamol og morfin

De individuelle konsentrasjonstidskurvene for paracetamol og morfin er estimert ved bruk av simuleringsmodellene laget i Microsoft Office Excel 2007, basert på de individuelle estimerte farmakokinetiske parametre estimert ut fra pasientopplysninger i journalen. Appendiks 7.6 viser de individuelle estimerte konsentrasjonstidskurvene for pasientene. Figur 4 viser fordelingen av de estimerte konsentrasjonene av paracetamol og morfin ved tidspunkt for smertevurdering for pasientene.

a)

b)



**Figur 4: Fordelingen av estimerte plasmakonsentrasjoner av paracetamol og morfin på tidspunkt for smertevurdering:** a) Fordelingen av estimerte plasmakonsentrasjoner av paracetamol på tidspunkt for smertevurdering for de 23 pasientene. Det er totalt 542 smertevurderinger og dermed like mange antatte plasmakonsentrasjoner av paracetamol. Gjennomsnittlig estimert konsentrasjon er  $13,1 \pm 6,2$  mg/L. Ut fra studier er det antatt at paracetamol har analgetisk effekt over 10 mg/ml [68, 72]. b) Fordelingen av estimerte plasmakonsentrasjonene av morfin på tidspunkt for smertevurdering for de 23 pasientene. En av de 23 pasientene fikk ikke morfin, og det er derfor totalt 519 estimerte plasmakonsentrasjoner av morfin på tidspunkt for smertevurdering. Gjennomsnittlig estimert konsentrasjon er  $34,0 \pm 43,3$  ng/ml. Studier viser at den minste analgetiske konsentrasjonen har stor variasjon og ligger i området 12- 125 ng/ml [104, 122-124, 126].

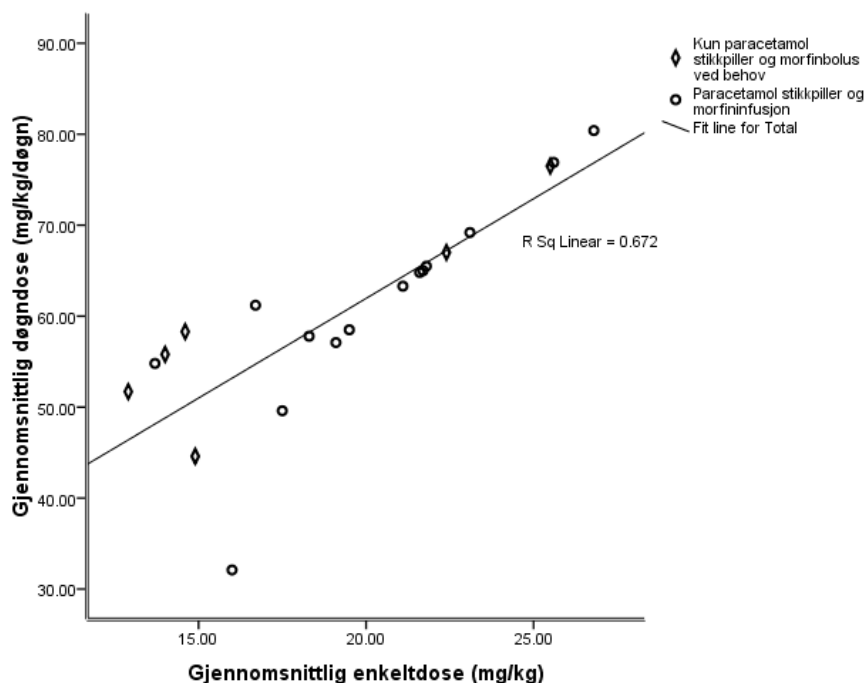
### 3.4 Postoperativ smertebehandling

#### 3.4.1 Paracetamol

Alle de 23 inkluderte pasientene er postoperativt smertebehandlet med rektalt administrert paracetamol (Paracet® og/eller spesiallaget stikkpiller for premature og nyfødte). Hver pasient fikk i gjennomsnitt administrert  $12,9 \pm 5,1$  stikkpiller med tilpasset styrke etter alder og vekt. Kun 26 % av pasientene fikk administrert en rektal ladningsdose først, med gjennomsnittlig dose lik  $30,5 \pm 2,5$  mg/kg. Gjennomsnittlig enkeltdose for pasientene var  $19,8 \pm 4,4$  mg/kg. Gjennomsnittlig døgndose var  $61,8 \pm 11,7$  mg/kg/døgn og 52,2 % av alle pasientene fikk døgndose over 60 mg/kg/døgn, som er den maksimalt anbefalte døgndosen. Første dose paracetamol ble administrert gjennomsnittlig  $4,5$  timer  $\pm 8,7$  timer etter operasjonsslutt og hver pasient ble behandlet i gjennomsnittlig  $4,0 \pm 1,5$  døgn med paracetamol (tabell 10).

Assosiasjonen mellom enkeltdosen av paracetamol (mg/kg) og gjennomsnittlig døgndose (mg/kg/døgn) viser at den gjennomsnittlige døgndosen øker med økt enkeltdose av paracetamol ( $p < 0,0005$ ) (figur 5). Assosiasjonen kan beskrives med følgende likning:

- Gj. snittlig døgndose paracetamol =  $21,12 + (2,19 \times \text{Dose paracetamol})$



**Figur 5: Assosiasjon mellom enkeltdose av paracetamol (mg/kg) og gjennomsnittlig døgndose av paracetamol (mg/kg/døgn).** Figuren viser assosiasjonen mellom administrert enkeltdose av paracetamol (mg/kg) og den gjennomsnittlige døgndosen av paracetamol (mg/kg/døgn) for alle pasientene ekskludert pasienter som har fått midazolam (gr. 2).

En oppsummert oversikt over den individuelle postoperative smertebehandlingen med paracetamol er gitt i appendiks 7.7.

**Tabell 10:** Gjennomsnittlig postoperativ smertebehandling med paracetamol stikkpiller for de 23 inkluderte pasientene. Gjennomsnittet er basert på data hentet fra de respektive pasientenes journaler. Dataene er samlet i tidsintervallet fra operasjon til både morfin og paracetamol er seponert.

ID nr.	Totalt antall doser adm. (antall)	Ladning Dose <sup>1</sup> (mg/kg)	Gj.snittlig enkeltdose (mg/kg)	Gj.snittlig døgndose (mg/kg/døgn)	Antall døgn behandlet med paracetamol (døgn)	Tid fra opr.slutt til adm. av 1.dose paracetamol (timer) <sup>2</sup>
Gj.snitt	12,9	30,5	19,8	61,8	4,0	4,5
± SD	± 5,1	± 2,5	± 4,4	± 11,7	± 1,5	± 8,7

Anmerkninger: <sup>1</sup>Gjennomsnitt for 6 pasienter som fikk administrert ladningsdose

<sup>2</sup> tallene med minustegn (-) foran angir antall timer før operasjonsslutt som første dose paracetamol er administrert.

### Betydningen av ladningsdose

Tiden til den estimerte konsentrasjonen er over 10 mg/L i doseringsintervallet er signifikant kortere hos de som får administrert en rektal ladningsdose med paracetamol enn hos de som ikke får ( $p=0,001$ ). Blant de som ikke fikk ladningsdose tok det  $9,0 \pm 7,5$  timer før den estimerte konsentrasjonen var over 10 mg/L, mot bare  $1,4 \pm 0,3$  timer blant de som fikk ladningsdose.

### 3.4.2 Morfin

Totalt 22 av 23 pasienter ble postoperativt smertebehandlet med morfin i tillegg til paracetamol. En kombinasjon av morfininfusjon og enkeltstående bolusdoser ble gitt til 52,2 % av pasientene, mens 21,7 % fikk kun morfininfusjon og like mange fikk kun enkeltstående bolusdoser. Av de som fikk morfininfusjon, ble infusjonen gitt i gjennomsnittlig  $1,6 \pm 1,3$  døgn med en gjennomsnittlig infusjonshastighet lik  $11,3 \pm 5,7$  µg/kg/t. Pasientene som kun fikk bolusdoser, fikk i gjennomsnitt  $3,0 \pm 2,9$  bolusdoser med gjennomsnittlig styrke lik  $0,09 \pm 0,06$  mg/kg (tabell 11).

En oppsummert oversikt over den postoperative smertebehandlingen med morfin for hver enkelt pasient er gitt i appendiks 7.8.

**Tabell 11:** Oversikt over den gjennomsnittlige postoperative smertebehandlingen med intravenøs administrert morfin i form av infusjon, intermitterende bolusdoser eller en kombinasjon, for pasientene. Dataene er hentet fra de respektive pasientenes journaler. Dataene er hentet mellom tidspunktet fra operasjon til både morfin og paracetamol er seponert.

ID. nr	Antall bolus-støt	Gj.snittlig bolusdose (mg/kg)	Total bolus-mengde (mg)	Total infusjon-varighet (t)	Gj.snittlig infusjons-hastighet (µg/kg/t)	Total infusjon-mengde (mg)	Total mengde (mg)	Tid fra opr.slutt til start av infusjon (t) <sup>1</sup>
<b>Gj.snitt</b>	<b>4,4</b>	<b>0,09</b>	<b>0,98</b>	<b>38,9</b>	<b>11,3</b>	<b>1,32</b>	<b>1,82</b>	<b>0,34</b>
<b>± SD</b>	<b>±4,5</b>	<b>±0,06</b>	<b>±0,95</b>	<b>±30,4</b>	<b>±5,7</b>	<b>±1,68</b>	<b>±2,33</b>	<b>±4,40</b>

Anmerkning: <sup>1</sup>Tall med minus tegn (-) foran angir antall timer før operasjonsslutt som første dose paracetamol administreres.

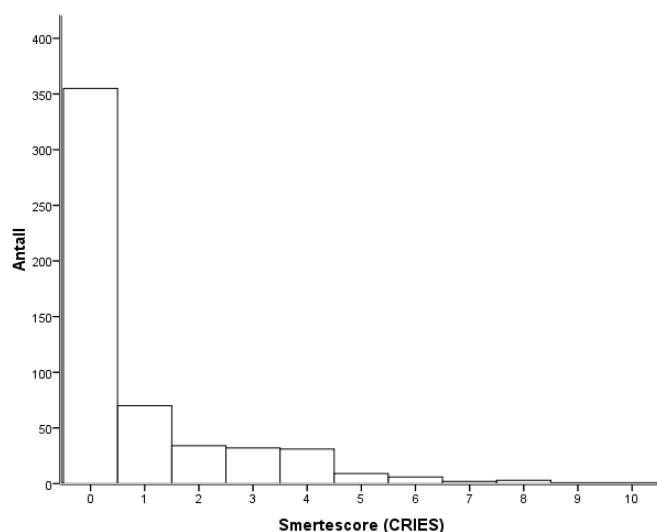
### 3.5 Postoperativ smertevurdering

Hver pasient smertevurderes gjennomsnittlig  $23,6 \pm 13$  ganger i løpet av den postoperative perioden med et gjennomsnittlig tidsintervall på  $2,9 \pm 1,0$  timer. Etter operasjonen tar det gjennomsnittlig  $3,4 \pm 6,2$  timer før første smertevurdering. Den gjennomsnittlige CRIES-smertescoren er 0,9 på en skala fra 0- 10 for alle pasientene (tabell 12).

Appendiks 7.9 gir en oppsummert oversikt over den postoperative smertevurderingen for de inkluderte pasientene. Figur 6 viser fordelingen av de observerte smertescoreverdiene for de inkluderte pasientene.

**Tabell 12:** Oversikt over den gjennomsnittlige postoperative smertevurderingen for pasientene inkludert i studien. Dataene er hentet fra CRIES- smerteskjema fra pasientenes respektive journal. CRIES- smerteverktøyet gir en samlet smertescore på en skala fra 0-10, hvor 0 er ingen smerte og 10 er sterk smerte. Ved smertescore over 3 skal smertestillende legemiddel administreres dersom ikke- medikamentelle tiltak ikke har effekt.

ID.nr	Antall smerte-scoringer (antall)	Tid fra opr.slutt til start av smertescoring (t)	Varighet smerte-scoring (t)	Gj.snittlig tid mellom hver smerte-vurdering (t)	Gj.snittlig smerte-score	Antall smerte-score >3 (antall)
<b>Gj.snitt</b>	<b>23,6</b>	<b>3,4</b>	<b>66,4</b>	<b>2,9</b>	<b>0,9</b>	<b>2,2</b>
<b>± SD</b>	<b>±13,0</b>	<b>±6,2</b>	<b>±40,8</b>	<b>±1</b>	<b>±0,6</b>	<b>±2,0</b>



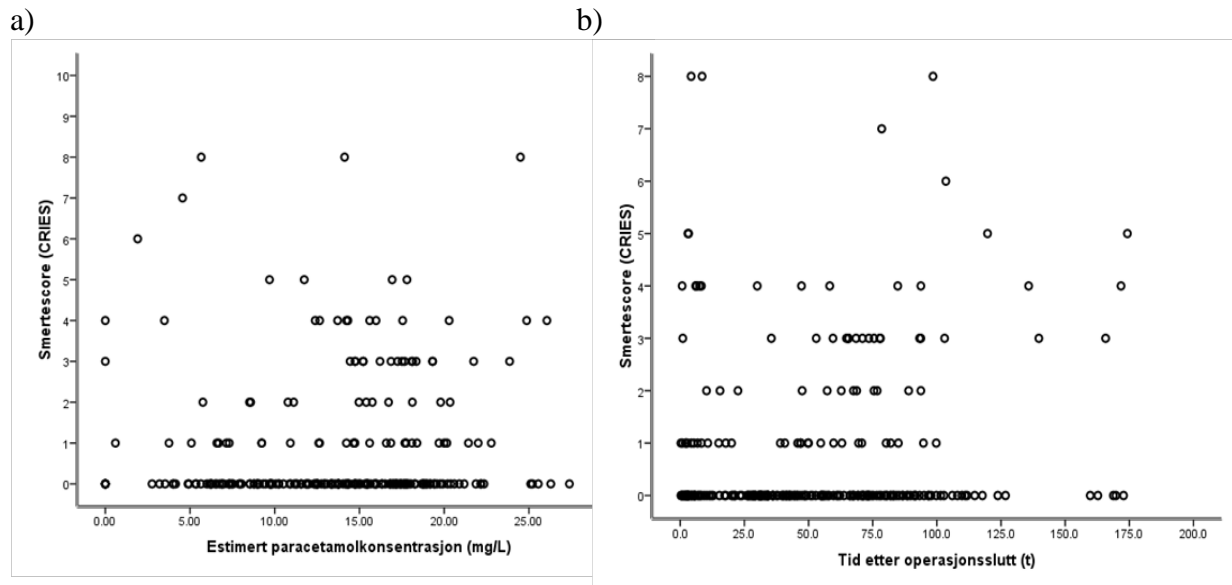
**Figur 6: Fordeling over alle smertescorene for de 23 pasientene inkludert i studien. 0 tilsvarer ingen smerte og 10 tilsvarer sterk smerte. Ved smertescore over 3 skal smertestillende legemiddel gis dersom effekt av ikke- medikamentelle tiltak uteblir. Totalt 542 smertescoreverdier er hentet fra de 23 pasientene inkludert i studien.**

### 3.6 Assosiasjon mellom smertescore og konsentrasjon

#### 3.6.1 Assosiasjon mellom smertescore og estimert konsentrasjon av paracetamol

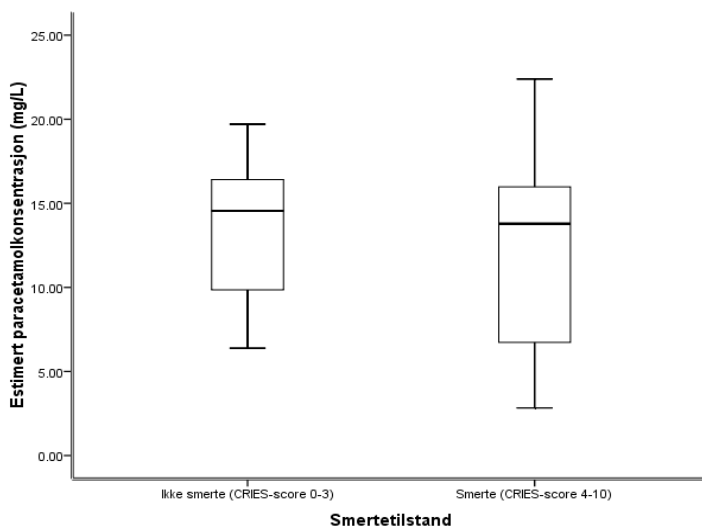
I univariatanalysene for pasientgruppe 1, hvor morfinkonsentrasjonen er estimert å være mindre en 10 ng/ml, forklarer verken tiden til smertevurdering etter operasjonsslutt (t), type kirurgisk inngrep eller estimert paracetamolkonsentrasjon variasjonen i smerteintensitet ( $p=0,454, 0,384$  og  $0,834$ ). Fordi ingen av variablene fikk en  $p$ -verdi mindre en 0,1 i univariatanalysene, ble det ikke laget en multivariat lineær sammensatt modell. Dette tyder videre på at det ikke er en signifikant assosiasjon mellom estimert paracetamolkonsentrasjon og smertescore.

Figur 7 viser smertescoreverdiene for pasientgruppe 1 plottet mot estimert paracetamolkonsentrasjon og tidspunkt for smertevurdering. Appendiks 7.10 viser de individuelle plottene av smertescoreverdiene med tilhørende estimerte konsentrasjoner av paracetamol for de inkluderte pasientene, og appendiks 7.11.1 viser estimatene og  $p$ -verdiene fra de lineære sammensatte modellene.



**Figur 7: Fordelingen av estimerte konsentrasjoner av paracetamol og tid til smertevurdering i forhold til tilhørende smertescore.** Figurene inneholder data for pasienter hvor plasmakonsentrasjonen av morfin er estimert å være  $< 10\text{ng/ml}$  (pasientgruppe 1). Smertescore 0 tilsvarer ingen smerte og smertescore 10 tilsvarer sterk smerte. **a)** Figuren viser smertescoreverdier med tilhørende estimerte konsentrasjoner av paracetamol (mg/L) på tidspunkt for smertevurdering. **b)** Figuren viser smertescoreverdier i forhold til antall timer etter operasjonsslutt smertevurderingen er utført.

Det ble heller ikke vist noen forskjell i gjennomsnittlig, estimert paracetamolkonsentrasjon (mg/L) ved tilstedeværelse av smerte sammenliknet ved ingen smerte ( $p = 0,169$ ) (figur 8). Gjennomsnittlig estimert paracetamolkonsentrasjon ved tilstedeværelse av smerte er  $12,1 \pm 6,3\text{ mg/L}$  og  $13,7 \pm 4,4\text{ mg/L}$  ved ingen smerte.



**Figur 8: Fordeling av estimerte konsentrasjoner av paracetamol (mg/L) ved smerte (CRIES-score 0-3) og ved ingen smerte (CRIES-score 4-10).** Figuren inneholder gjennomsnittlige estimerte konsentrasjoner av paracetamol ved smerte og ved ikke smerte for hver pasient fra pasientgruppe 1 som hadde smertescoreverdier over og under 3. Figuren inneholder verdier for totalt 10 pasienter.

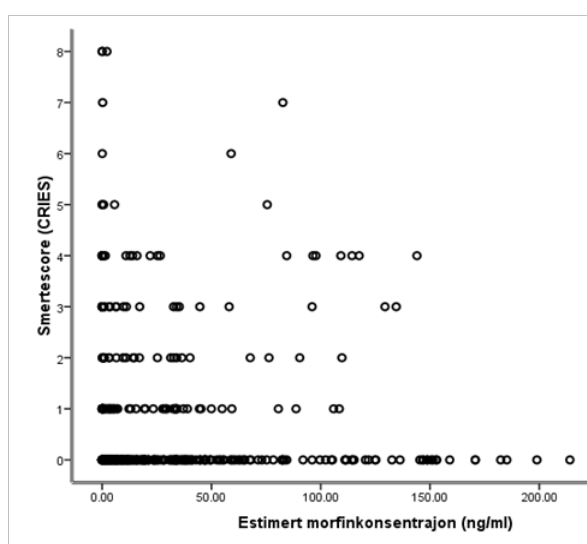
### 3.6.2 Assosiasjon mellom smertescore og estimert konsentrasjon av morfin

For pasientgruppe 2 viste univariatanalysene en trend til at smerteintensiteten øker med tiden etter operasjonsslutt for alle pasientene i studien som har fått postoperativ smertebehandling (t) ( $p=0,06$ ). Smerteintensiteten synes derimot å synke med økt estimert morfinkonsentrasjon (ng/ml) ( $p=0,078$ ). Paracetamolkonsentrasjonen (mg/L) derimot, synes ikke å forklare variasjonen i smertescore ( $p=0,291$ ) og graden av smerte synes å være lik blant de tre forskjellige kirurgiske inngrepene og ( $p=0,460$ ).

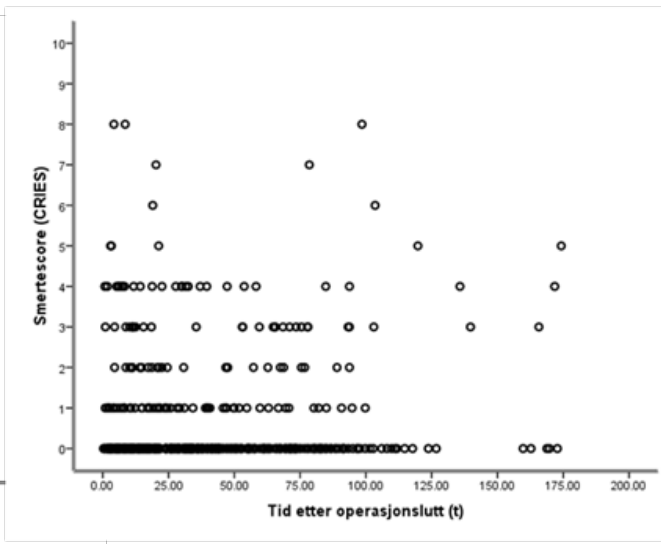
Tiden til smertevurdering etter operasjonsslutt og den estimerte morfinkonsentrasjonen ble tatt med i multivariatanalysen da begge variablene hadde  $p$ -verdi  $< 0,1$  i univariatanalysene. I multivariatanalysen forklarte derimot ingen av variablene variasjonen i smertescore ( $p=0,215$  og  $p=0,329$ ).

Figur 9 viser alle inkluderte smertescoreverdier plottet mot tilhørende estimert morfinkonsentrasjon og tiden til smertevurdering etter operasjonsslutt. Appendiks 7.12 viser individuelle plott av smertescoreverdier med tilhørende estimerte konsentrasjoner av morfin. En oversikt over modelloppbyggingen til multivariatanalysen er gitt i appendiks 7.3 og estimatene for de lineære sammensatte modellene er gitt i appendiks 7.11.2.

a)

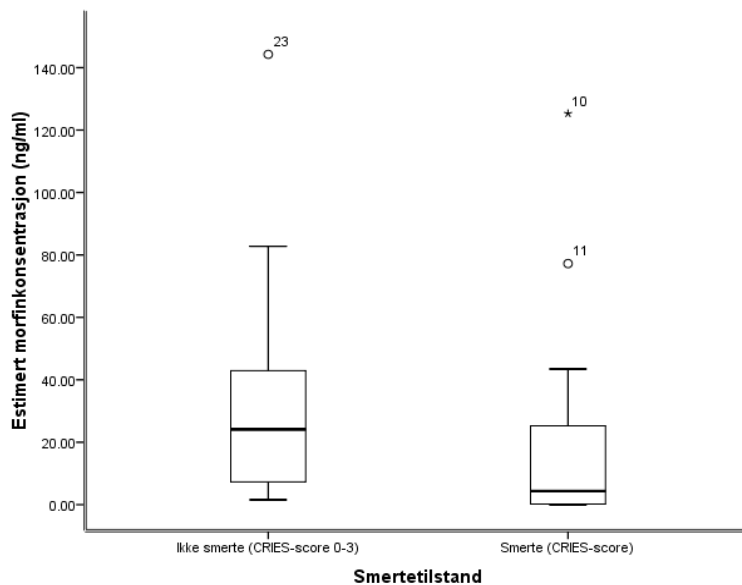


b)



**Figur 9: Fordelingen av estimerte konsentrasjoner av morfin og tiden til smertevurdering i forhold til smertescore.** Figuren viser smertescoreverdier fra 0-8 (høyeste observerte verdi) for pasientgruppe 2. **a)** Estimert morfinkonsentrasjon mot tilhørende smertescoreverdi. **b)** Smertescoreverdiene i forhold til antall timer etter operasjonsslutt smertevurderingen er utført.

Den gjennomsnittlige estimerte konsentrasjonen av morfin ved tilstedeværelse av smerte (CRIES-score 4-10) er signifikant lavere enn ved ingen smerte (CRIES- score 0-3) ( $p= 0,016$ ) (figur 10). Gjennomsnittlig estimert morfinkonsentrasjon ved tilstedeværelse av smerte (pasientgruppe 2) er  $23,6 \pm 38,2$  ng/ml og ved ingen smerte  $37 \pm 40,0$  mg/ml.



**Figur 10: Fordeling av estimerte konsentrasjoner av morfin (ng/ml) ved smerte (CRIES-score 0-3) og ved ingen smerte (CRIES- score 4-10).** Figuren inneholder gjennomsnittlige estimerte konsentrasjoner av morfin ved smerte og ved ikke smerte for hvert enkelt individ i pasientgruppe 2, for pasienter som hadde smertescoreverdier både under og over 3. Pasienter som kun hadde smertescore over eller under 3 ble ekskludert. Figuren inneholder verdier for totalt 13 pasienter.

### 3.7 Assosiasjon mellom paracetamolbruk og morfinbehov

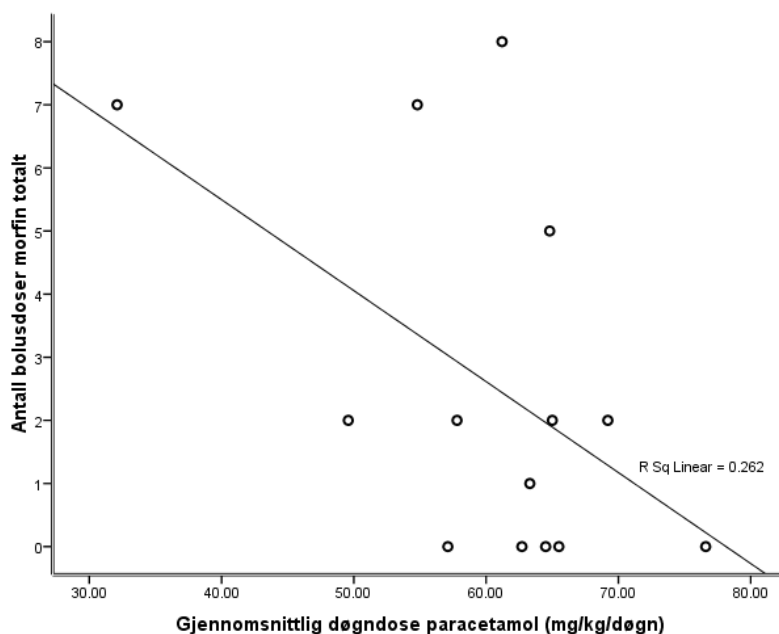
#### 3.7.1 Assosiasjon mellom gjennomsnittlig døgndose av paracetamol og morfinbehov

*Assosiasjon mellom gjennomsnittlig døgndose av paracetamol og antall administrerte bolusdoser morfin*

For pasientene som fikk morfininfusjon i tillegg til paracetamol stikkpiller (pasientgruppe 3), er det en trend til at antall administrerte bolusdoser med morfin synker med økt døgndose av paracetamol, men assosiasjonen er ikke signifikant ( $p= 0,061$ ) (figur 11). Assosiasjonen har en korrelasjonskoeffisient lik 0,26 og kan beskrives med følgende regresjonslikning:

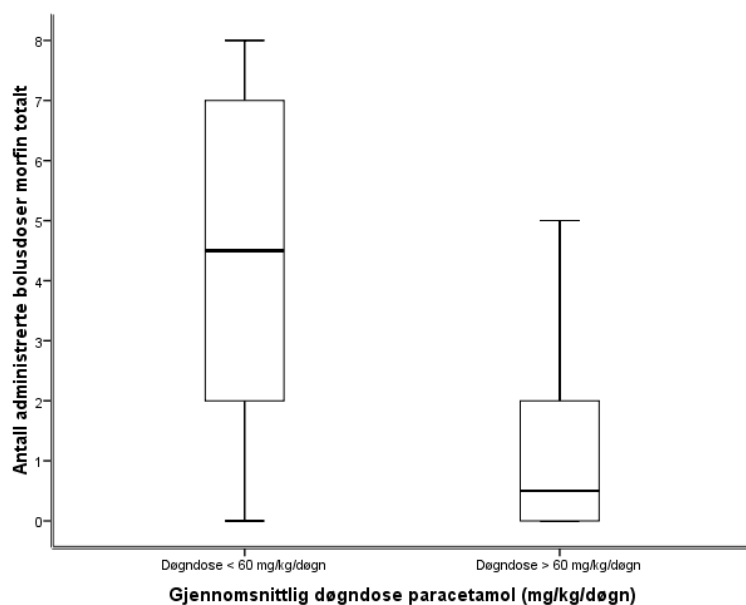
- Antall bolusdoser morfin totalt =  $11,26 - (0,14 \times \text{Døgndose paracetamol})$





**Figur 11: Sammenhengen mellom gjennomsnittlig døgndose av paracetamol (mg/kg) og antall administrerte bolusdoser morfin.** Figurene viser sammenhengen mellom gjennomsnittlig døgndose av paracetamol (mg/kg) og antall bolusdoser med morfin administrert i det postoperative forløpet. Figuren inneholder data for pasientgruppe 3.

Det ble også observert en antydning til at pasienter (pasientgruppe 3) som har fått administrert døgndoser av paracetamol over 60 mg/mg/døgn fikk administrert færre bolusdoser med morfin enn pasientene som fikk mindre enn 60 mg/kg/døgn. Assosiasjonen er imidlertid ikke signifikant ( $p=0,061$ ) (figur 12).



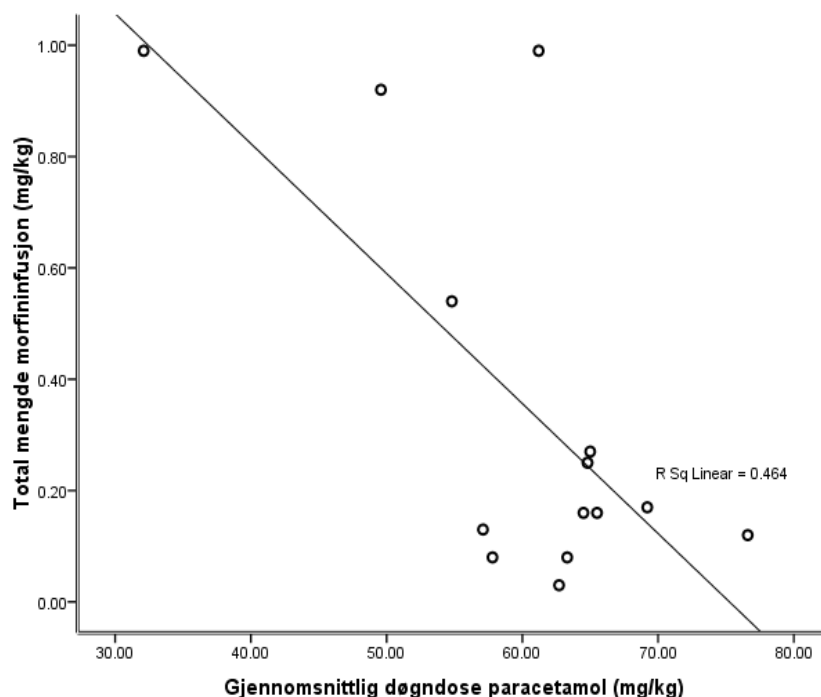
**Figur 12: Fordeling av antall administrerte bolusdoser med morfin i forhold til administrert vedlikeholdsdøgndose av paracetamol (mg/kg).** Figuren viser antall administrerte bolusdoser av morfin hos pasienter som har fått morfininfusjon, i forhold til om de har fått administrert døgndose med paracetamol over eller under 60 mg/kg/døgn (pasientgruppe 3).

For pasientene som kun fikk paracetamol stikkpiller og enkeltstående bolusdoser med morfin ved behov (pasientgruppe 4), var det heller ingen signifikant assosiasjon mellom antall bolusdoser med morfin og gjennomsnittlig døgndose med paracetamol (mg/kg) ( $p = 0,095$ ). Det var heller ingen signifikant forskjell mellom antall administrerte bolusdoser hos de som fikk døgndose med paracetamol mindre enn 60 mg/kg og de som fikk større enn 60 mg/kg ( $p = 0,481$ ).

### *Assosiasjon mellom gjennomsnittlig døgndose av paracetamol og total mengde morfin administrert*

Den totale mengden morfin administrert i form av infusjon i den postoperative perioden synker signifikant med økt gjennomsnittlig døgndose av paracetamol ( $p = 0,007$ ). Den totale mengden morfin administrert postoperativt kan forklares med 46,4 % av den gjennomsnittlige døgndosen av paracetamol (figur 13). Assosiasjonen kan beskrives med følgende regresjonslikning:

- Total mengde morfin =  $1,76 - (0,02 \times \text{Døgndose paracetamol})$

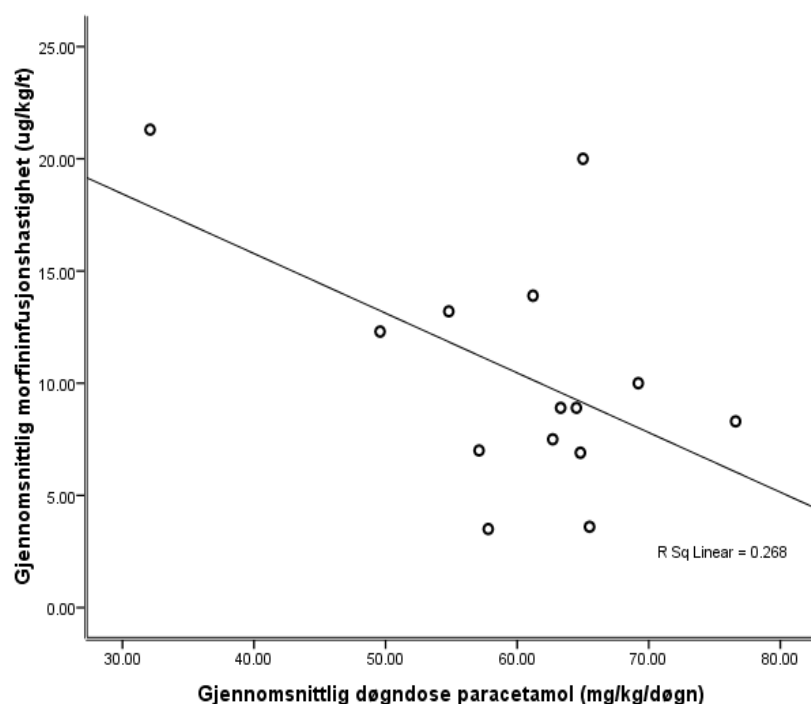


**Figur 13: Assosiasjonen mellom total mengde morfin administrert (mg/kg) og gjennomsnittlig døgndose med paracetamol (mg/kg/døgn).** Figuren viser assosiasjonen mellom den totale mengden morfin administrert i form av infusjon i den postoperative perioden (mg/kg) og gjennomsnittlig døgndose med paracetamol (mg/kg/døgn). Figuren viser data for pasientene som fikk morfininfusjon og eventuelle bolusdoser (pasientgruppe 3).

### Assosiasjon mellom gjennomsnittlig døgndose av paracetamol og morfininfusjonshastighet

Det ble vist svak trend til at den gjennomsnittlige morfininfusjonshastigheten i den postoperative perioden synker med økt gjennomsnittlig døgndose av paracetamol, men assosiasjonen er ikke signifikant ( $p=0,058$ ) (figur 14). Korrelasjonskoeffisienten er 0,27 og assosiasjonen kan beskrives med følgende regresjonslikning:

- Gj. snittlig infusjonshastighet =  $26,41 - (0,27 \times \text{Døgndose paracetamol})$



**Figur 14: Assosiasjon mellom gjennomsnittlig døgndose av paracetamol (mg/kg/døgn) og gjennomsnittlig morfininfusjonshastighet (ug/kg/t) i den postoperative perioden.**

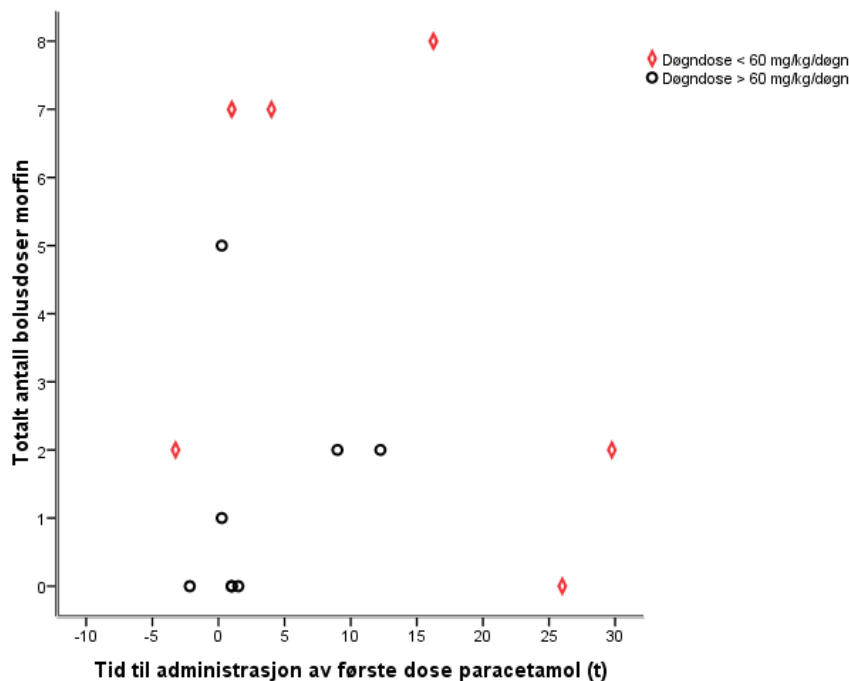
Kryssplottet viser sammenhengen mellom gjennomsnittlig døgndose av paracetamol (mg/kg) og gjennomsnittlig morfininfusjonshastighet (ug/kg/t) i den postoperative perioden. Figuren viser data for pasienter som fikk morfininfusjon og ikke midazolam postoperativt (pasientgruppe 3)

### 3.7.2 Assosiasjon mellom tid til administrasjon av første dose paracetamol og morfinbehov

*Assosiasjon mellom tid til administrasjon av første dose paracetamol og antall administrerte bolusdoser med morfin*

For pasientene som fikk administrert døgndoser av paracetamol over 60 mg/kg/døgn er det en svak antydning til at antall administrerte bolusdoser med morfin øker med tiden til administrasjon av første dose paracetamol. Pasientene som får administrert døgndoser med paracetamol under 60 mg/kg synes å få flere antall administrerte bolusdoser selv ved tidlig

initiering av paracetamolbehandlingen. Det er imidlertid for få pasienter i hver dosegruppe til å kunne gjøre regresjonsanalyser, og det kan derfor ikke trekkes noen konklusjoner (figur 15).

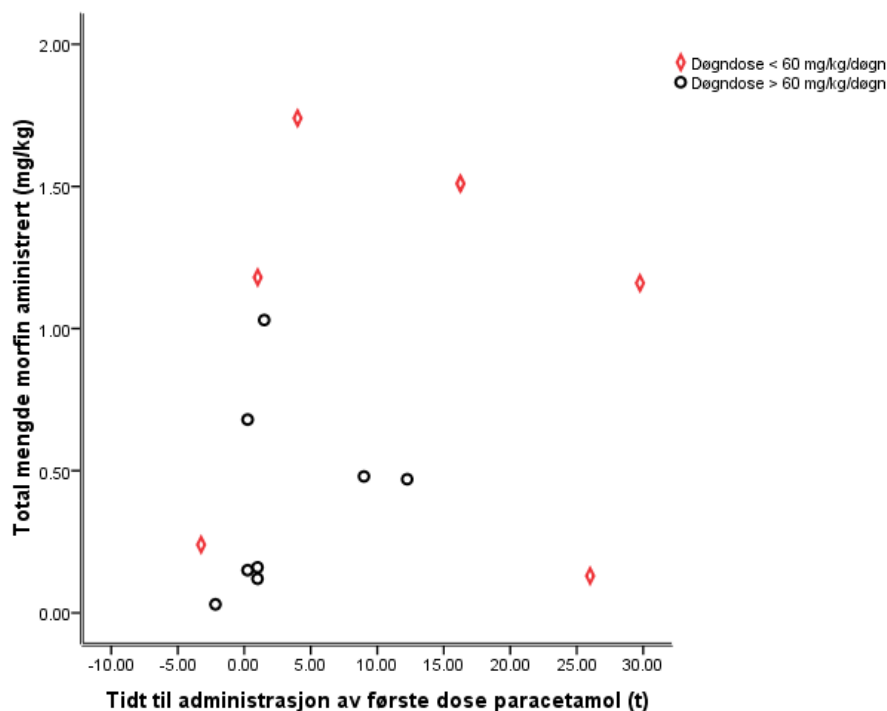


**Figur 15: Fordelingen antall bolusdoser morfin administrert postoperativt i forhold til tidspunkt for administrasjon av første dose paracetamol.** Figuren viser totalt antall administrerte bolusdoser med morfin mot tidspunktet for administrasjon av første dose paracetamol etter operasjonslutt. Pasientene er gruppert etter om de har fått administrert døgndoser av paracetamol over eller under 60 mg/kg. Figuren inneholder data for pasienter som har fått administrert morfininfusjon (pasientgruppe 3).

Blant pasientene som kun fikk paracetamol stikkpiller og morfinbolus ved behov (pasientgruppe 4), er det også for få pasienter i hver dosegruppe til å kunne trekke noen konklusjoner om assosiasjonen mellom tid til administrasjon av første dose paracetamol og antall administrerte bolusdoser med morfin.

### *Assosiasjon mellom tid til administrasjon av første dose paracetamol og total mengde morfin administrert*

Det ser også ut til at den totale mengden morfin administrert i det postoperative forløpet øker med tiden til administrasjon av første dose paracetamol for pasientene som får døgndoser med paracetamol over 60 mg/kg/døgn (figur 16). På grunn av for få pasienter i hver dosegruppe kan ikke regresjonsanalyse utføres og det kan derfor ikke trekkes noen konklusjon.



**Figur 16: Fordelingen av total mengde morfin administrert (mg/kg) i forhold til tidspunkt for administrasjon av første dose paracetamol.** Figuren viser den totale mengden morfin administrert som morfininfusjon og eventuelle bolusdoser i det postoperative forløpet i forhold til tidspunkt for initiering av paracetamolbehandlingen. Pasientene er gruppert etter om de har fått døgndoser av paracetamol større eller mindre en 60 mg/kg/døgn. Figuren inneholder data for pasienter som har fått morfininfusjon og ikke midazolam postoperativt (pasientgruppe 3).

#### *Assosiasjon mellom tid til administrasjon av første dose paracetamol og gjennomsnittlig morfininfusjonshastighet*

I likhet med antall administrerte bolusdoser med morfin og total mengde morfin administrert, er det også her en svak antydning til at den gjennomsnittlige morfininfusjonshastigheten øker med tiden til administrasjon av første dose paracetamol for pasientene som får administrert døgndoser av paracetamol over 60 mg/kg/døgn. For få pasienter i hver dosegruppe gjør at det ikke kan utføres regresjonsanalyser og det kan derfor ikke trekkes noen konklusjon.

## 4. Diskusjon

### 4.1 Metodikk

#### 4.1.1 Simuleringsmodeller for paracetamol og morfin

##### *Simuleringsmodell for paracetamol*

Clearance og distribusjonsvolum benyttet i simuleringsmodellen for paracetamol er parametre estimert etter oral administrasjon ( $CL/F_{\text{oral}}$  og  $V_d/F_{\text{oral}}$ ) [40]. Siden den relative biotilgjengeligheten for rektal administrasjon i forhold til oral administrasjon ( $F_{\text{rektal/oral}}$ ) er kjent, kan disse parametrene brukes i simuleringen av paracetamolkonsentrasjonen etter rektal administrasjon, forutsatt at den orale absorpsjonshastigheten er raskere enn eliminasjonshastigheten. Dersom den orale absorpsjonen er det hastighetsbestemmende trinnet, vil den kalkulerte clearanceverdien fra blod bli underestimert og avspeile absorpsjonen fremfor eliminasjonen. Intravenøs administrasjon gir derfor mest nøyaktig beregning av clearance siden absorpsjonstrinnet unngås. Det er imidlertid ingen publiserte populasjonsanalyser som har funnet assosiasjonen mellom clearance og distribusjonsvolum med alder og vekt etter intravenøs administrasjon. Absorpsjonshalveringstiden for paracetamol etter oral administrasjon er noe forlenget hos nyfødte i forhold til hos voksne, og er funnet å være rundt 0,5 timer for spedbarn under 3 måneder [41].

Eliminasjonshalveringstiden er derimot funnet å være 4,6- 11 timer hos premature (< 37 gestasjonsuker) [39, 61]. Absorpsjonshastigheten er derfor trolig ikke et hastighetsbestemmende trinn.

##### *Simuleringsmodell for morfin*

Simuleringsmodellen for morfin benyttes til å finne antatte plasmakonsentrasjoner av paracetamol og morfin på tidspunkt for smertevurdering i det postoperative forløpet. Modellen er valgt til å estimere postoperative konsentrasjoner med 15 minutters tidsintervall. Konsentrasjonen som ligger nærmest tidspunktet for smertevurderingen blir benyttet. Ulike infusjonshastigheter og enkeltstående bolusdoser behandles separat i modellen. For at modellen skal kunne estimere den totale plasmakonsentrasjonen krever modellen at alle tidspunktene som plottes inn i modellen for start, seponering, endring av infusjonshastighet og administrasjon av bolusdoser har likt intervall og rundes derfor av til nærmeste hele kvarter. Dersom eksakte tidspunkt for administrasjon og endringer i infusjonshastighet skulle benyttes, ville det dermed krevd at modellen estimerte én konsentrasjon per minutt, det vil si 60

konsentrasjoner i timen. Da de fleste pasientene får morfin og paracetamol i minst 3- 4 døgn, måtte modellen vært kapabel til å estimere konsentrasjoner hvert minutt i inntil 7 døgn. Dette ville generert et stort antall konsentrasjoner som er praktisk vanskelig gjennomførbart i Microsoft Office Excel. Et 15 minutters intervall er praktisk gjennomførbart samtidig som den estimerte konsentrasjonen maksimalt vil være 7, 5 minutt før eller etter tidspunktet for smertevurderingen, noe som ansees som ubetydelig i denne sammenhengen. Samtidig vil dette kun berøre et mindretall av tidspunktene for administrasjon av morfin, endring i infusjonshastighet og tidspunktene for smertevurdering, da en stor andel av tidspunktene er anført som hver hele eller halve time i pasientjournalene fra før.

Ved akutt smerte i det postoperative forløpet får pasientene ofte administrert enkeltstående bolusdoser med morfin. For flere av disse pasientene er det i medikamentskjema og smertescoreskjema angitt likt tidspunkt for vurdering av smerte og administrasjon av bolusdoser med morfin. Dette fordi tidspunktene i journalene ofte rundes av til nærmeste kvarter eller halvtime. I praksis er disse morfinbolusene et tiltak på grunnlag av smertevurderingen, og administrasjon av bolusdosene skjer umiddelbart etter smertevurderingen. For å unngå at den estimerte konsentrasjonen ved smertevurderingen blir satt til samme tid som administrasjon av bolusdosen i simuleringsmodellen, er de gjeldene smertescorene forskjøvet et kvarter tidligere i det postoperative forløpet i forhold til tidspunktet for administrasjon av bolusdosene. Dersom dette ikke hadde blitt gjort, ville det vært et flertall av forhøyete smertescoreverdier med høye morfinkonsentrasjoner, noe som ikke stemmer i praksis.

Populasjonsstudien som er brukt til å lage simuleringsmodellen for morfin, fant at distribusjonsvolumet endret seg med alderen (PNA og PMA) hos fullbårne nyfødte, men ikke hos premature [116]. Denne sammenhengen er imidlertid ikke beskrevet med fullstendige formler i populasjonsstudien, og hindrer dermed at dette tas hensyn til i modellen. I simuleringsmodellen er det derfor antatt at distribusjonsvolumet er likt for både premature og fullbårne. Antagelsen støttes videre ved at distribusjonsvolumet for premature i populasjonsstudien, 2,7 L/kg (190 L/70 kg), ligger innenfor publiserte verdier av distribusjonsvolumet til morfin for både premature (25- 38 uker gestasjonsalder) og fullbårne nyfødte (36- 41 uker gestasjonsalder) (1,2- 5,2 L/kg) [93, 97-99, 101, 102], samtidig som flere studier ikke har funnet noen variasjon i distribusjonsvolum med alder [97, 99, 102-104]. For øvrig er bare en av pasientene over 37 gestasjonsuker, og denne antagelsen gjelder derfor kun for denne ene pasienten.

### 4.1.2 Analyser

#### *Assosiasjon mellom estimerte konsentrasjoner og smertescore*

Alle pasienter har fått administrert fentanyl som analgetisk komponent i tillegg til generell anestesi under operasjonen, hovedsakelig i form av intermitterende bolusdoser. Utfallet av smertescoringen postoperativt og assosiasjonen mellom smertescore og estimerte konsentrasjoner kan påvirkes dersom pasientene fortsatt har analgetisk effekt av fentanyl.

Terminal halveringstid for fentanyl etter korttidsinfusjon eller bolusdose er 17,7 timer hos premature (23-28 gestasjonsuker) [134], 3,1- 7,9 timer hos fullbårne nyfødte (32- 40 gestasjonsuker) [135, 136] og 3,6- 4,4 hos voksne [137, 138].

Fentanyl har høy lipidløselighet, og distribueres derfor i stor grad. Distribusjonsvolumet for nyfødte (27- 40 gestasjonsuker) er rapportert å være 4,8- 17 L/kg ved steady- state [135, 139]. Distribusjonen beskrives best med en tre- kompartmentmodell hvor halveringstiden vil variere med mengde fentanyl administrert. Ved en enkeltstående bolusdose distribueres mesteparten til perifert vev. Dette gir et raskt fall i plasmakonsentrasjon, og dermed en kortvarig effekt. Ved en langvarig infusjon hvor steady- state oppnås mellom plasma og vev vil fentanyl redistribueres fra vev til plasma etter hvert som fentanyl elimineres. Plasmakonsentrasjonen vil dermed opprettholdes en stund etter seponering [140]. Effekten kan derfor vare lengre etter en infusjon enn etter en enkeltstående bolusdose og gjør det vanskelig å predikere hvor lenge pasientene er antatt å ha analgetisk effekt av fentanyl etter operasjonslutt. I tillegg gjennomgår premature og nyfødte store endringer i kroppssammensetningen av vann og fett i løpet av kort tid. Distribusjonsgraden kan derfor variere stort blant pasientene og komplisere dette ytterligere.

Flere studier viser at kirurgi som øker det intraabdominale trykket, som for eksempel lukking av gastroschisis, synes å føre til ytterligere redusert eliminasjon og dermed økt halveringstid av fentanyl [135, 136]. Fentanyl har en høy ekstraksjonsratio og eliminasjonen er derfor avhengig av den hepatiske blodperfusjonen. Ved abdominal kirurgi er det funnet en betydelig reduksjon i blodgjennomstrømmingen, som igjen kan være årsaken til den reduserte eliminasjonen. Dette kan muligens føre til en lengre varighet av den analgetiske effekten. Siden hovedandelen av pasientene i denne studien er operert for gastroschisis, gjør dette det ytterligere vanskeligere å predikere når pasientene ikke er antatt å være smertelindret av fentanyl.



Et alternativ for å ta hensyn til den mulige analgetiske effekten av fentanyl postoperativt er å benytte data fra en bestemt periode etter operasjonsslutt. Basert på erfaring fra spesialister innen anestesi og pediatri (personlig meddelelse Skråstad og Reistad), er det antatt at det er liten sannsynlighet for at de nyfødte har analgetisk effekt av fentanyl 48 timer etter operasjonen ved administrasjon av intermitterende bolusdoser og infusjoner < 120 minutter. Denne grensen vil bli benyttet i den kliniske studien. Gitt at pasientene kun får bolusdoser under operasjon og at de i klinikken begynner smertebehandling med morfin kort tid etter operasjonen, kan det virke som at det er en stor sikkerhetsmargin i den. Siden dette er en retrospektiv studie, vil det å vente 48 timer etter operasjonsslutt gjøre det vanskelig å analysere assosiasjonen mellom morfinkonsentrasjon og smertescore, da smertevurderingen og administrasjon av morfininfusjon er hyppigst de første døgnene postoperativt. Av nevnte årsaker og fordi fentanyl administreres til samtlige pasienter, er det valgt å se bort fra et eventuelt fentanylbidrag i analysen mellom estimerte morfinkonsentrasjoner og smertescore. For paracetamol er smertescoreverdiene og tilhørende estimerte konsentrasjoner benyttet fra tidspunkt hvor morfinkonsentrasjonen er estimert å være < 10 ng/ml etter seponering av morfin, som for de fleste pasientene er rundt 2 døgn etter operasjonen. Individene har derfor trolig ikke hatt analgetisk effekt av fentanyl på de tidspunktene.

#### *Assosiasjon mellom estimert konsentrasjon av paracetamol og smertescore*

22 av 23 pasienter inkludert i studien har fått administrert morfin intravenøst, noe som kan påvirke pasientens smertenivå i tillegg til paracetamol. For å kunne undersøke assosiasjonen mellom estimert konsentrasjon av paracetamol og smertescore, må det derfor tas hensyn til at pasientene får morfin parallelt. Publiserte farmakokinetiske populasjonsstudier på premature og nyfødte muliggjør en simuleringsmodell for intravenøst administrert morfin. Denne modellen er derfor brukt til å estimere når pasientene teoretisk ikke lenger har adekvat analgetisk effekt av morfin i det postoperative forløpet.

Alternativt kunne smertescoreverdiene og de tilhørende estimerte konsentrasjonene av paracetamol etter fem morfinhalveringstider etter seponering av morfin vært benyttet, da et legemiddel er ansett som fullstendig eliminert etter fem halveringstider. Siden premature og fullbårne nyfødte har en mye lengre halveringstid enn eldre barn og voksne vil denne tiden være lang. For premature kan det ta hele 55 timer etter seponering av morfin før man kan benytte de estimerte paracetamolkonsentrasjonene, det vil si nesten 2,5 døgn. Morfininfusjon gis normalt i 1-2 døgn etter et kirurgisk inngrep. Dett er derfor stor sannsynlighet for at

paracetamol er seponert dersom man venter ytterligere 2-3 døgn før man startet simuleringen, da paracetamol normalt gis i 3- 5 døgn etter operasjonen. Samtidig er smertevurderingen hyppigst de første døgnene. I tillegg er varigheten av den analgetiske effekten rundt 4- 5 timer etter intravenøs administrasjon hos voksne [77], og det er derfor liten sannsynlighet for at premature har adekvat analgetisk effekt av morfin i hele eliminasjonsfasen.

For å redusere tiden fra seponering av morfin til smertescoreverdiene med tilhørende, estimerte konsentrasjoner av paracetamol kunne benyttes, ble det definert en cut- off verdi for morfin lik 10 ng/ml. Denne konsentrasjonen er valgt ut fra de mest relevante farmakodynamiske studiene av morfin i premature og fullbårne nyfødte med tanke på alder og type smerte. De gjennomsnittlige plasmakonsentrasjonene som kreves for adekvat smertelindring fra disse studiene er rapportert å ligge mellom 12- 125 ng/ml [104, 122-124, 126]. Noen av studiene tyder også på at premature og fullbårne nyfødte kan kreve en høyere plasmakonsentrasjon enn eldre barn og voksne for å oppnå adekvat smertelindring [122, 123], og støtter derfor dette. Tiden til plasmakonsentrasjonen er antatt å være mindre enn 10 ng/ml er betydelig kortere enn for eksempel fem halveringstider etter seponering av morfin, slik at flere smertescoreverdier med tilhørende estimerte konsentrasjoner av paracetamol kunne inkluderes i analysen.

## 4.2 Resultater

I denne studien ble det ikke vist signifikant assosiasjon mellom smerteintensitet og estimert konsentrasjon av paracetamol og morfin, men de estimerte konsentrasjonene av morfin synes å assosiere bedre med smertescore enn de estimerte paracetamolkonsentrasjonene. Det ble vist at den totale mengden morfin administrert ved infusjon synker signifikant med økt døgndose av paracetamol. I tillegg ble det observert en trend til at antall administrerte bolusdoser morfin og gjennomsnittlig infusjonshastighet synker med økt administrert døgndose av paracetamol, men disse assosiasjonene var ikke signifikante.

### 4.2.1 Farmakokinetiske parametre

#### *Paracetamol*

Gjennomsnittet av de estimerte farmakokinetiske parametrene for de inkluderte pasientene stemmer godt overens med verdier fra litteraturen som beskrevet i innledningen, og simuleringsmodellen synes derfor å samsvare bra med resultater fra kliniske studier av paracetamol hos nyfødte. Det som hovedsakelig svekker modellen, er problematikken rundt

den rektale absorpsjonen av paracetamol. Rektal absorpsjon av paracetamol er langsom, svært variabel [31-39] og avhengig av alder [38-40]. De store individuelle variasjonene i biotilgjengelighet og absorpsjonstid tar modellen ikke hensyn til. Dette øker usikkerheten i estimeringen av plasmakonsentrasjonene betraktelig.

### *Morfin*

De estimerte, gjennomsnittlige farmakokinetiske parametrene for morfin stemmer også godt overens med resultater fra kliniske studier som beskrevet i innledningen. Intravenøs administrasjon av morfin gjør at absorpsjonstrinnet unngås. Dette kan redusere usikkerheten i estimeringen av konsentrasjonene i forhold til modellen for paracetamol.

#### **4.2.2 Plasmakonsentrasjon vs. tidsforløpkurve**

Simuleringsmodellen for paracetamol synes å estimere plasmakonsentrasjoner av paracetamol som samsvarer med plasmakonsentrasjoner etter rektal administrasjon fra kliniske studier hvor plasmakonsentrasjonen er målt.

Disse studiene viser at det er nødvendig med en ladningsdose på 30- 35 mg/kg, etterfulgt av 20 mg/kg hver 6.-8. time for fullbårne nyfødte, og en ladningsdose på 35 mg/kg etterfulgt av 20 mg/kg hver 8. time for premature, for å opprettholde en plasmakonsentrasjon mellom 10- 20 mg/L [33, 40, 42]. Retningslinjene for rektal dosering av paracetamol ved St. Olav stemmer ganske bra med disse doseringene. Pasient nr. 3 fikk paracetamoldoser som samsvarer med disse dosene, og den individuelle simuleringen viser at de estimerte steady-state konsentrasjonene ligger mellom 10- 20 mg/L, og synes derfor å stemme bra overens med reelle, målte plasmakonsentrasjoner. For eksempel pasient nr. 4, 9 og 19, som har fått enkeltdoser rundt 20 mg/kg, men uten ladningsdose, oppnår også steady- state konsentrasjoner mellom 10- 20 mg/L, men etter lengre tid enn de som får ladningsdose (appendiks 7.6).

#### **4.2.3 Assosiasjon mellom estimert konsentrasjon og smertescore**

Det ble ikke vist noen signifikant assosiasjon mellom smertescore og estimert konsentrasjon av morfin og paracetamol. Morfin viser imidlertid en trend til signifikant assosiasjon og synes å forklare variasjonen i smertescore bedre enn de estimerte paracetamolkonsentrasjonene i følge univariatanalysene. Det er flere mulige årsaker til at det ikke ble observert noen assosiasjon, og at de estimerte morfinkonsentrasjonene synes å assosiere bedre enn paracetamol.

Det er stor sannsynlighet for at de estimerte konsentrasjonene av paracetamol og morfin avviker fra de reelle konsentrasjonene, da det kan være store individuelle forskjeller i de farmakokinetiske parametrene. I forhold til voksne gjennomgår premature og nyfødte store endringer i fysiologiske funksjoner og kroppssammensetning av vann og fett på kort tid, som øker den interindividuelle variabiliteten i farmakokinetikken til paracetamol og morfin ytterligere. Dette kan bidra til å gjøre avviket fra de reelle farmakokinetiske parametrene og plasmakonsentrasjonene enda større.

For simuleringen av paracetamolkonsentrasjonen, utgjør det rektale absorpsjonstrinnet en stor usikkerhetsfaktor. Den rektale absorpsjonen av paracetamol er langsom og svært variabel blant premature og nyfødte, og bidrar til ytterligere avvik fra den reelle plasmakonsentrasjonen. Fordi noen nyfødte absorberer paracetamol svært godt, og andre ikke, kan konsentrasjonen av paracetamol være høy når den ut fra modellen er forventet å være lav, og omvendt. Simuleringsmodellen kan muligens gi et grovt bilde av det totale plasmakonsentrasjonsforløpet, men det ligger for stor usikkerhet i å benytte modellen til å estimere enkeltkonsentrasjoner på eksakte tidspunkt.

Morfin derimot administreres intravenøst og man unngår derfor absorpsjonsproblematikken som bidrar til enda større usikkerhet i forhold til de estimerte konsentrasjonene. Det er derfor større sannsynlighet for at de estimerte konsentrasjonene er nærmere den reelle konsentrasjonen enn ved simulering som innebærer et absorpsjonstrinn. Dette er en mulig årsak til at de estimerte konsentrasjonene av morfin synes å assosiere bedre med smertescore enn paracetamol.

Paracetamol og morfin har blitt administrert til pasientene parallelt, noe som vil påvirke assosiasjonen mellom smertescoreverdiene og de estimerte konsentrasjonene. Tross at det ikke ble funnet noen assosiasjon mellom smertescore og estimert paracetamolkonsentrasjon, er det fortsatt mulig at administrasjon av paracetamol parallelt med morfin kan påvirke utfallet av smertevurderingen og dermed assosiasjonen mellom smertescore og estimert morfinkonsentrasjon. For å undersøke assosiasjonen mellom smertescore og paracetamol, ble det kun benyttet smertescoreverdier og tilhørende estimerte konsentrasjoner av paracetamol når morfinkonsentrasjonen var antatt å være under 10 ng/ml. Estimering av verdiene åpner for muligheten for at pasientene hadde reell analgetisk effekt av morfin på tidspunkt hvor dette ikke var antatt ut fra simuleringsmodellen. Dette vil igjen påvirke smertescoringen og følgelig assosiasjonen med estimert paracetamolkonsentrasjon. Å benytte pasienter som kun har fått

paracetamol stikkpiller ville vært mest optimalt i en slik studie, men de aller fleste pasientene har et smertenivå som krever administrasjon morfin i tillegg.

Alle pasientene har fått forskrevet paracetamol stikkpiller for regelmessig administrasjon i det postoperative forløpet, hovedsakelig hver 6. eller 8. time, og i følge de individuelle simuleringene ser det ut til at de aller fleste oppnår steady- state. Dette skjer sannsynligvis i virkeligheten også, men tidspunktet for når det nås og hvilken steady- state konsentrasjon som oppnås kan avvike fra simuleringene da absorpsjonen er så variabel. Smertescoreverdiene og de tilhørende estimerte konsentrasjonene av paracetamol er hovedsakelig hentet litt lengre ut i det postoperative forløpet etter at morfininfusjonen er seponert, og det er derfor større sjanse for at pasientene har oppnådd steady- state på dette tidspunktet enn i den første tiden postoperativt. Ved steady- state er paracetamolkonsentrasjonen stabil og med liten variasjon, så fremt det doseres til riktig tidspunkt. I tillegg er det en mulighet for at konsentrasjonen er stabil over 10 mg/L, som er antatt som den minste analgetiske plasmakonsentrasjonen [68, 72], da doseringene som er benyttet for flere av pasientene har vist å gi steady- state konsentrasjoner over denne grensen i kliniske studier [40, 42]. En stabil konsentrasjon over 10 mg/L i hele doseringsintervallet er ingen optimal situasjon for å analysere om paracetamolkonsentrasjon kan forklare noe av variasjonen i smertescore.

Morfin er derimot administrert som enkle bolusdoser ved påvist smerte i tillegg til infusjon, og dette er muligens en årsak til at den estimerte morfinkonsentrasjonen synes å korrelere bedre med smertescore enn estimert paracetamolkonsentrasjon.

Over halvparten av smertescoreverdiene som er observert er lik null, altså ingen smerte, og kun et fåtall er verdier over tre, som tilsvarer smerte. Dette er å forvente i en slik studie da man alltid tilstreber minst mulig smerte blant de postoperative nyfødte. Få høye smertescoreverdier som tilsvarer faktisk tilstedeværelse av smerte kan også bidra til mangelfull assosiasjon mellom smertescore og estimerte konsentrasjoner.

Smertescoringen kan påvirkes av mange andre faktorer enn konsentrasjonsendringer i plasma av paracetamol og morfin. Spesielt smertescoreverdier lavere enn tre er sensitive for andre faktorer, og godt over halvparten av alle observerte smertescoreverdier i denne studien er under tre. Sult, luft i magen, liggestilling, katetre og utstyr som strammer eller ligger feil er noen av faktorene som kan påvirke smertescoringen og dermed assosiasjonen mellom smertescore og konsentrasjon. Det er også en risiko for at utfallet av smertescoringen kan påvirkes ulikt avhengig av den som utfører smertevurderingen.

Simuleringen tar også utgangspunkt i at det som er anført i journalen er riktig, men det er alltid en risiko for avvik, spesielt i en retrospektiv studie hvor det ikke er tatt hensyn til at dataene eventuelt skal benyttes som forskningsdata. Endringer i den postoperative behandlingen kan glemmes å føres inn i journalen, samtidig som det kan være vanskelig å tolke hva som egentlig er utført i praksis dersom det er gjort flere rettelser. I tillegg er tidspunktene i journalene sjelden eksakte da de ofte er rundet av til nærmeste kvarter eller halvtime.

Flere farmakodynamiske studier av paracetamol viser at det ikke er noen direkte assosiasjon mellom analgetisk effekt og plasmakonsentrasjon, men at det er en forsinkelse på 1-2 timer fra maksimal plasmakonsentrasjon til maksimal analgetisk effekt, noe som antas å skyldes den sentrale virkemekanismen til paracetamol [65-70]. Det kan derfor være at paracetamolkonsentrasjonen i realiteten ikke assosierer med smertescore, men dette kan det ikke konkluderes med ut fra denne studien da den kun er basert på estimerte konsentrasjoner.

For morfin er det veldig stor variasjon i det analgetiske terapeutiske vinduet [104, 122, 123, 126], og kan være en bidragsgivende faktor til at det ikke ble vist noen signifikant assosiasjon mellom estimert morfinkonsentrasjon og smertescore.

Alle disse faktorene øker usikkerheten i estimeringen, og gjør at assosiasjonen mellom smertescore og estimert konsentrasjon i denne studien ikke kan overføres til å gjelde for reelle konsentrasjoner.

### *Assosiasjon mellom smerteintensitet og tid etter operasjonen*

Det ble også observert at smerteintensiteten synes å øke med tiden etter operasjonsslutt for pasientgruppe 2. Smerteintensiteten synker vanligvis med tiden etter en operasjon, men bruk av smertestillende legemidler påvirker dette da man alltid tilstreber minst mulig smerte blant de nyfødte. At smerteintensiteten synes å øke med tiden, kan skyldes ren tilfeldighet da antallet høye smertescoreverdier er veldig få i forhold til de lave. De mange, lave smertescoreverdiene i den første perioden bidrar til den positive assosiasjonen, og skyldes mest sannsynlig at administrasjonen av morfin og paracetamol er størst i den første perioden postoperativt, samtidig som det er risiko for at de fortsatt hadde analgetisk effekt av fentanyl administrert preoperativt. Etter seponering av morfininfusjon eller paracetamol kan det ofte oppstå smerte dersom disse seponeres for tidlig. Dette kan videre gi opphav til de relativt få,

men høye smertescoreverdiene observert lengre ut i det postoperative forløpet som bidrar til den positive assosiasjonen.

#### 4.2.4 Assosiasjon mellom paracetamolbruk og morfinbehov

Det ble vist at den kumulative mengden morfin administrert ved infusjon (mg/kg) synker signifikant med økt gjennomsnittlig døgndose av paracetamol. Kliniske studier viser at rektalt administrert paracetamol har en doseavhengig morfinsparende effekt både hos voksne [84] og barn [72, 73]. Resultatene antyder derfor å støtte disse studiene, men grunnet alle usikkerhetsmomentene knyttet til studien kan det ikke trekkes faste konklusjoner. Over halvparten av de inkluderte pasientene er operert for gastroschisis og et redusert morfinbehov er spesielt gunstig for disse pasientene med tanke på gastrointestinale bivirkninger, da tarmfunksjonen er redusert fra før.

Det ble også observert en trend til at økt døgndose av paracetamol reduserer antall administrerte morfinboluser og den gjennomsnittlige infusjonshastigheten av morfin, men assosiasjonene er ikke signifikante. Figur 5 viser at doseringshyppigheten økes for flere av pasientene som får en lavere enkeltdose av paracetamol (< 20 mg/kg) i forhold til retningslinjene. Døgndosen er derfor rundt 60 mg/kg/døgn eller større for de fleste pasientene uavhengig av enkeltdosen (figur 5). For liten variasjon i døgndosen blant pasientene og få lave døgndoser under 60 mg/kg/døgn kan være en mulig årsak til at det kun ble observert en trend til signifikant assosiasjon mellom gjennomsnittlig døgndose av paracetamol og henholdsvis administrerte antall bolusdoser morfin og gjennomsnittlig morfininfusjonshastighet (figur 11).

Det ble derimot vist at antall administrerte bolusdoser morfin og total mengde morfin administrert synker signifikant med økt gjennomsnittlig enkeltdose (mg/kg) av paracetamol ( $p=0,005$  og  $0,009$ ). Hyppig dosering av lav dose gir mindre flukteringer i plasmakonsentrasjon i forhold til administrasjon av større enkeltdose med økt doseringsintervall. Administrasjon av større enkeltdoser med et lengre doseringsintervall vil derfor føre til høyere plasmakonsentrasjonstopper enn ved hyppig dosering av mindre doser. Det kan derfor være at den analgetiske effekten av paracetamol og dermed den eventuelle morfinsparende effekten er avhengig av de høye plasmakonsentrasjonstoppe som administrasjon av høye enkeltdoser gir. En studie utført på litt eldre barn viste at paracetamol hadde økt morfinsparende effekt med økt enkeltdose, hvor rektale enkeltdoser på 40 og 60 mg/kg hadde størst effekt [73], og støtter derfor oppunder dette. Flere av de

individuelle simuleringene synes også å stemme med dette (appendiks 7.6). Pasient nr. 7 har en gjennomsnittlig døgndose på 62,7 mg/kg/døgn og en enkeltdose lik 21,0 mg/kg. Simuleringsprofilen viser at pasienten oppnår plasmakonsentrasjonstopper godt over 20 mg/L. Pasienten får heller ikke administrert noen morfinbolusdose. Til sammenlikning får pasient nr. 18 en omtrentlig tilsvarende døgndose på 54,8 mg/kg/døgn, men en enkeltdose lik 13,7 mg/kg i stedet. Denne pasienten har mindre flukteringer og en steady-state konsentrasjon rundt 15 mg/L. Denne pasienten får administrert 7 bolusdoser morfin, tross nesten tilsvarende døgndose med paracetamol.

Det ble vist at den kumulative mengden morfin administrert ved infusjon per kg kroppsvekt synker signifikant med økt døgndose av paracetamol. Det ble derimot ikke vist noen signifikant assosiasjon med den gjennomsnittlige infusjonshastigheten ( $\mu\text{g/kg/t}$ ). En mulig årsak kan være den store variasjonen som er observert i terapeutisk plasmakonsentrasjon og at pasientene dermed har ulike konsentrasjonsnivåer for analgetisk effekt. For eksempel kan en pasient dermed være adekvat smertelindret med lav hastighet over lengre tid som gir større mengde morfin administrert totalt i forhold til en pasient som får høyere infusjonshastighet over kortere tid.

En teori var at morfinbehovet øker med tiden til initiering av paracetamolbehandlingen etter operasjonsslutt og at denne assosiasjonen er doseavhengig, slik at pasienter som får en adekvat paracetamoldose generelt har lavere morfinbehov enn de som får en lavere paracetamoldose. Det er en svak antydning til et økt behov for morfin med økt tid til første paracetamoldose etter operasjonen for pasientene som fikk over 60 mg/kg, men det kan ikke trekkes noen konklusjon da det ikke var mulig å utføre regresjonsanalyser.

For pasientene som kun fikk paracetamol stikkpiller og bolusdoser med morfin ved behov var det ingen signifikant assosiasjon mellom paracetamoldose og morfinbehov. Kun 6 pasienter var inkludert i denne gruppen, og dette er muligens for få pasienter til å kunne observere noen eventuell assosiasjon.

Variablene benyttet i disse analysene er journalførte verdier. Forutsatt riktig anføring er disse resultatene mer troverdige enn resultater basert på estimerte plasmakonsentrasjoner. Men fordi dette er en retrospektiv studie, medfører dette noen usikkerhetsmomenter som gjør at det ikke kan trekkes noen faste konklusjoner, men studien antyder at paracetamol muligens kan redusere noe av behovet for morfin. Kontrollerte, randomiserte kliniske studier er imidlertid



nødvendig for å kunne trekke faste konklusjoner om paracetamol har en morfinsparende effekt.

#### **4.2.5 Postoperativ smertebehandling med paracetamol**

Paracetamol administreres i gjennomsnittlig 4 døgn etter kirurgi, med en gjennomsnittlig enkeltdose lik 19,9 mg/kg og døgndose lik 61,8 mg/kg/døgn. Av de pasientene som fikk administrert en laddningsdose, var gjennomsnittlig dose 30,5 mg/kg. Dette stemmer godt overens med retningslinjene for paracetamoldosering til nyfødte med gestasjonsalder 34,9 uker, bortsett fra at den gjennomsnittlige behandlingstiden synes å være litt lengre en anbefalt. (Appendiks 7.2).

Kun 26 % fikk administrert en rektal laddningsdose med paracetamol, og dette er lite i forhold til hvor avgjørende en laddningsdose er for å oppnå terapeutisk konsentrasjon raskt og som igjen påvirker tiden til analgetisk effekt inntreffer. I følge de estimerte konsentrasjonene av paracetamol, er tiden til konsentrasjonen ligger over 10 mg/L i hele eller store deler av doseringsintervallet 9,9 timer for pasienter som ikke fikk laddningsdose, mot bare 1,4 timer blant pasientene som fikk laddningsdose. Dette gjelder høyst sannsynlig i virkeligheten også, og støttes av flere kliniske studier som viser at tiden til å oppnå steady- state og konsentrasjoner over 10 mg/L er signifikant høyere blant de som ikke fikk laddningsdose [36, 42]. En av studiene blant nyfødte fant at median tid til maksimal konsentrasjon over den nedre terapeutiske konsentrasjonen var hele 15 timer [42].

I tillegg til liten bruk av laddningsdose, administreres den første rektale dosen av paracetamol for de fleste av pasientene i denne studien 0,5- 4 timer etter operasjonsslutt, og kun et fåtall får administrert paracetamol peroperativt. Den rektale absorpsjonen av paracetamol er langsom og variabel, samtidig som det er observert en tidsforsinkelse på rundt en time fra maksimal serumkonsentrasjon til maksimal analgetisk effekt[65-68]. Det er derfor rimelig å anta at det tar mange timer før pasientene oppnår adekvat smertelindring av paracetamol etter operasjonen, og at de sannsynligvis har liten eller ingen analgetisk effekt av paracetamol de første timene i den postoperative perioden.

For å sikre en så høy analgetisk effekt som mulig av paracetamol ved operasjonsslutt og dermed størst mulig sjanse for en eventuell morfinsparende effekt så tidlig som mulig, bør paracetamolbehandlingen initieres peroperativt, minst 1-2 timer før operasjonsslutt med en laddningsdose etterfulgt av en adekvat enkeltdose.

Begrenset tilgjengelighet på stikkpiller med passende styrke kan være en mulig årsak til at få pasienter fikk administrert ladningsdose og at noen av pasientene (1, 5, 13, 14, 18, 20, 21 og 22), fikk en relativt lav enkeltdose av paracetamol (12,9- 16,7 mg/kg) (appendiks 7.7).

Imidlertid får noen av disse pasientene administrert paracetamol med et mindre doseringsintervall som kompensasjon. Paracetamol stikkpiller finnes med styrke 60 mg (Paracet®), samt at det brukes apotekproduserte stikkpiller med 30 mg paracetamol. For pasientene som fikk suboptimale doser synes stikkpiller med 45 og 90 mg paracetamol å kunne passe bra i forhold til vekt for å sikre en dosering i samsvar med retningslinjene for flere av pasientene (appendiks 7.2). Dersom teorien om at størrelsen på enkeltdosen er viktig for den analgetiske effekten og en eventuell morfinsparende effekt stemmer, er det enda viktigere å ha flere styrker tilgjengelig for å tilnærme en optimal dosering.

Noen få av pasientene har fått paracetamolbehandlingen initiert rundt et døgn etter operasjonsslutt, og disse har i tillegg fått en langvarig morfininfusjon. For disse pasientene er det mulig at paracetamolbehandlingen bevisst er utsatt til morfininfusjonen skal seponeres, for å unngå at paracetamol administreres i for lang tid, og for å sikre at paracetamol administreres mens morfinen elimineres. Retningslinjene for paracetamolbehandling av nyfødte ved Nyfødt Intensiv, St. Olav, anbefaler maksimalt 2 døgn med administrasjon av maksimal dose av paracetamol til nyfødte med gestasjonsalder 34 uker, grunnet liten dokumentasjon på effekten av disse dosene utover 1- 2 døgn. Hovedandelen av pasientene som får paracetamolbehandlingen initiert så sent er øsufagusatresipasienter. Det er mulig at den postoperative smerten skiller seg fra resten av de inkluderte pasientene og at disse dermed har et større morfinbehov enn de andre postoperative pasientene. De pasientene hvor man ønsker en analgetisk effekt av paracetamol tidlig i det postoperative forløpet, bør derimot initieres peroperativt med en ladningsdose etterfulgt av en tilstrekkelig vedlikeholdsdose, for å sikre høyest mulig analgetisk effekt ved operasjonsslutt.

## 5. Konklusjon

Verken den estimerte morfin- eller paracetamolkonsentrasjonen forklarer variasjonen i smerteintensiteten. Det er imidlertid mange usikkerhetsmomenter knyttet til dette, og resultatene er derfor ikke overførbare til å kunne gjelde for reelle konsentrasjoner av morfin og paracetamol. Det kan derfor ikke trekkes noen konklusjon angående assosiasjonen mellom smertescore og morfin- og paracetamolkonsentrasjon.

Den totale mengden morfin administrert som infusjon synker signifikant med økt døgndose av paracetamol. Det ble også vist en trend til at antall administrerte bolusdoser og gjennomsnittlig infusjonshastighet med morfin synker med økt døgndose av paracetamol, men disse resultatene var imidlertid ikke signifikante. Kun 1 av 4 pasienter får administrert en rektal laddningsdose med paracetamol, og den første dosen administreres gjennomsnittlig 4,5 timer etter operasjonslutt. For å sikre høyest mulig analgetisk effekt bør paracetamolbehandlingen initieres peroperativt med en laddningsdose og en adekvat enkeltdose. En adekvat dosering av paracetamol kan i tillegg muligens redusere morfinbehovet, men det kreves imidlertid reelle kliniske studier for å kunne trekke faste konklusjoner om paracetamol har en morfinsparende effekt.

### 5.1 Videre arbeid

Denne retrospektive studien var en bakgrunnsstudie for en klinisk studie med intravenøst administrert paracetamol til nyfødte hvor ett av målene er å studere assosiasjonen mellom plasmakonsentrasjon og grad av smertelindring. Denne kliniske studien var opprinnelig tenkt å inngå i masteroppgaven, men på grunn av forsinkelser har masteroppgaven i stedet blitt en bakgrunnsstudie for den kliniske studien. I tillegg har en del av masteroppgaven vært å utvikle simuleringsmodellen for intravenøs morfin som skal benyttes i selve studien.

Det er stor sannsynlighet for at de postoperative nyfødte vil trenge morfin i tillegg til paracetamol tidlig i den postoperative fasen for å oppnå adekvat smertelindring. For å kunne undersøke effekten av paracetamol, er det som tidligere nevnt viktig at de nyfødte ikke har adekvat smertelindring av morfin når selve studiedosen med paracetamol gis. Å måle konsentrasjonen av morfin og fentanyl i tillegg til paracetamol i studieprøvene kan ikke gjennomføres da dette vil kreve ekstra blodmengde som vil overskrive formelle grenser, samtidig som det øker behovet for blodtransfusjon. Man må derfor gjøre en teoretisk

antagelse om når det er sannsynlig at den nyfødte ikke lengre vil ha analgetisk effekt av morfin eller fentanyl.

Omtrent alle pasienter får fentanyl peroperativt, og for disse gis studiedosen med paracetamol 48 timer etter siste fentanyl dose eller avsluttet kontinuerlig infusjon (< 120 min), da det er antatt at de ikke lengre har adekvat smertelindring av fentanyl. Det er ikke mulig å lage noen simuleringsmodell eller basere seg på halveringstider av fentanyl grunnet manglende farmakokinetiske data på nyfødte og premature, samtidig som fentanyl har en generell komplisert kinetikk. Grensen på 48 timer er basert på klinisk erfaring blant spesialisert i Norge innen anestesi og pediatri (personlig meddelelse Skråstad og Reigstad).

Det er stor sannsynlighet for at pasientene vil kreve morfin i løpet av de 48 første timene postoperativt før studien kan starte. Pasientene gis intravenøs paracetamol umiddelbart etter operasjonen og administreres etter retningslinjer frem til studiedosen skal gis. Men dersom pasientene får en smertescore over en bestemt verdi i løpet av de 48 timene, skal morfin administreres i tillegg av etiske grunner. Dette må derfor tas hensyn til. Simuleringsmodellen for morfin benyttes derfor til å beregne når de nyfødte er antatt å ha en plasmakonsentrasjon av morfin under 10 ng/ml. Dette vil korte ned ventetiden betraktelig i forhold til for eksempel å vente fem morfinhalveringstider etter seponering, som diskutert tidligere. Dersom det administreres et enkelt støt i helt i starten, er det imidlertid ikke sikkert at ventetiden økes ytterligere enn de 48 timene.

Denne studien kan ikke konkludere noe i forhold til assosiasjonen mellom paracetamolkonsentrasjon og grad av smertelindring, men det ble funnet forhold som taler for at intravenøst administrert paracetamol kan ha fordeler ovenfor stikkpiller. For at rektal administrert paracetamol skal ha høyest mulig analgetisk effekt ved tidspunktet for operasjonsslutt, og dermed størst sannsynlighet for en eventuell morfinsparende effekt, bør paracetamol administreres minst 1-2 timer før operasjonsslutt med en laddningsdose etterfulgt av en adekvat enkeltdose. Studien viste at laddningsdose sjelden blir administrert og at første dose administreres hovedsakelig rundt 0,5- 4 timer postoperativt. Den rektale absorpsjonen er langsam og svært variabel, samtidig som det synes å være en forsinket effekt mellom plasmakonsentrasjon og analgetisk effekt. Det er derfor sannsynlig at det tar lang tid før pasientene oppnår adekvat smertelindring av paracetamol i den postoperative perioden og noen oppnår kanskje ikke analgetisk effekt i hele tatt grunnet den svært variable absorpsjonen. Det er spesielt i starten av den postoperative perioden morfinbehovet er størst, og det er derfor

viktig at pasientene har høyest mulig analgetisk effekt av paracetamol fra starten av. Ved intravenøs administrasjon av paracetamol vil man unngå absorpsjonsproblematikken og man vil følgelig oppnå analgetisk effekt på et mye tidligere tidspunkt. I tillegg er det mer praktisk gjennomførbart, da administrasjonen ikke trenger å begynne før etter operasjonen i motsetning til rektal administrert paracetamol. Intravenøs administrasjon kan dermed føre til at flere oppnår analgetisk effekt av paracetamol og på et tidligere tidspunkt enn ved rektal administrasjon.

## 6. Kildeliste

1. Engle, W.A., *Age terminology during the perinatal period*. Pediatrics, 2004. **114**(5): p. 1362-4.
2. Anand, K.J. and P.R. Hickey, *Pain and its effects in the human neonate and fetus*. N Engl J Med, 1987. **317**(21): p. 1321-9.
3. Anand, K.J. and D.B. Carr, *The neuroanatomy, neurophysiology, and neurochemistry of pain, stress, and analgesia in newborns and children*. Pediatr Clin North Am, 1989. **36**(4): p. 795-822.
4. Yaster, M., N.L. Schechter, and C.B. Berde, *Pain in infants, children, and adolescents*. 2003, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. XX, 892 s.
5. Fitzgerald, M., C. Millard, and N. McIntosh, *Cutaneous hypersensitivity following peripheral tissue damage in newborn infants and its reversal with topical anaesthesia*. Pain, 1989. **39**(1): p. 31-6.
6. Andrews, K. and M. Fitzgerald, *The cutaneous withdrawal reflex in human neonates: sensitization, receptive fields, and the effects of contralateral stimulation*. Pain, 1994. **56**(1): p. 95-101.
7. Andrews, K. and M. Fitzgerald, *Cutaneous flexion reflex in human neonates: a quantitative study of threshold and stimulus-response characteristics after single and repeated stimuli*. Dev Med Child Neurol, 1999. **41**(10): p. 696-703.
8. Anand, K.J., et al., *Can the human neonate mount an endocrine and metabolic response to surgery?* J Pediatr Surg, 1985. **20**(1): p. 41-8.
9. Anand, K.J., D.D. Hansen, and P.R. Hickey, *Hormonal-metabolic stress responses in neonates undergoing cardiac surgery*. Anesthesiology, 1990. **73**(4): p. 661-70.
10. Craig, K.D., et al., *Pain in the preterm neonate: behavioural and physiological indices*. Pain, 1993. **52**(3): p. 287-99.
11. Stevens, B.J. and C.C. Johnston, *Physiological responses of premature infants to a painful stimulus*. Nurs Res, 1994. **43**(4): p. 226-31.
12. Anand, K.J., *Clinical importance of pain and stress in preterm neonates*. Biol Neonate, 1998. **73**(1): p. 1-9.
13. Taddio, A., et al., *Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination*. Lancet, 1997. **349**(9052): p. 599-603.
14. Gibbins, S., et al., *Comparison of pain responses in infants of different gestational ages*. Neonatology, 2008. **93**(1): p. 10-8.
15. Buskila, D., et al., *Pain sensitivity in prematurely born adolescents*. Arch Pediatr Adolesc Med, 2003. **157**(11): p. 1079-82.
16. Mitchell, A. and B.J. Boss, *Adverse effects of pain on the nervous systems of newborns and young children: a review of the literature*. J Neurosci Nurs, 2002. **34**(5): p. 228-36.
17. Anand KJ Fau - Scalzo, F.M. and F.M. Scalzo, *Can adverse neonatal experiences alter brain development and subsequent behavior?* Biology of the neonate, 2000. **77**(2): p. 69-82.
18. McNair, C., et al., *Postoperative pain assessment in the neonatal intensive care unit*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2004. **89**(6): p. F537-41.
19. Krechel, S.W. and J. Bildner, *CRIES: a new neonatal postoperative pain measurement score. Initial testing of validity and reliability*. Paediatr Anaesth, 1995. **5**(1): p. 53-61.
20. Alloui, A., et al., *Paracetamol exerts a spinal, tropisetron-reversible, antinociceptive effect in an inflammatory pain model in rats*. Eur J Pharmacol, 2002. **443**(1-3): p. 71-7.
21. Pickering, G., et al., *Analgesic effect of acetaminophen in humans: first evidence of a central serotonergic mechanism*. Clin Pharmacol Ther, 2006. **79**(4): p. 371-8.
22. Pickering, G., et al., *Acetaminophen reinforces descending inhibitory pain pathways*. Clin Pharmacol Ther, 2008. **84**(1): p. 47-51.
23. Raffa, R.B. and E.E. Codd, *Lack of binding of acetaminophen to 5-HT receptor or uptake sites (or eleven other binding/uptake assays)*. Life Sci, 1996. **59**(2): p. PL37-40.
24. Anderson, B.J., *Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action*. Paediatr Anaesth, 2008. **18**(10): p. 915-21.

25. Hogestatt, E.D., et al., *Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acylphenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system*. J Biol Chem, 2005. **280**(36): p. 31405-12.
26. Mallet, C., et al., *Endocannabinoid and serotonergic systems are needed for acetaminophen-induced analgesia*. Pain, 2008. **139**(1): p. 190-200.
27. *Statens Legemiddelverk- SPC Paracet stikkpiller Weifa*. 2007 [cited 28.11.2008]; Available from: <http://www.legemiddelverket.no/spc/>.
28. Shaheen, S.O., et al., *Frequent paracetamol use and asthma in adults*. Thorax, 2000. **55**(4): p. 266-70.
29. Shaheen, S.O., et al., *Prenatal paracetamol exposure and risk of asthma and elevated immunoglobulin E in childhood*. Clin Exp Allergy, 2005. **35**(1): p. 18-25.
30. Beasley, R., et al., *Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6-7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme*. Lancet, 2008. **372**(9643): p. 1039-48.
31. Coulthard, K.P., et al., *Relative bioavailability and plasma paracetamol profiles of Panadol suppositories in children*. J Paediatr Child Health, 1998. **34**(5): p. 425-31.
32. Anderson, B.J., G.A. Woollard, and N.H. Holford, *Pharmacokinetics of rectal paracetamol after major surgery in children*. Paediatr Anaesth, 1995. **5**(4): p. 237-42.
33. Birmingham, P.K., et al., *Initial and subsequent dosing of rectal acetaminophen in children: a 24-hour pharmacokinetic study of new dose recommendations*. Anesthesiology, 2001. **94**(3): p. 385-9.
34. Prins, S.A., et al., *Pharmacokinetics and analgesic effects of intravenous propacetamol vs rectal paracetamol in children after major craniofacial surgery*. Paediatr Anaesth, 2008. **18**(7): p. 582-92.
35. Hansen, T.G., et al., *Plasma paracetamol concentrations and pharmacokinetics following rectal administration in neonates and young infants*. Acta Anaesthesiol Scand, 1999. **43**(8): p. 855-9.
36. Hahn, T.W., et al., *Pharmacokinetics of rectal paracetamol after repeated dosing in children*. Br J Anaesth, 2000. **85**(4): p. 512-9.
37. Montgomery, C.J., et al., *Plasma concentrations after high-dose (45 mg.kg<sup>-1</sup>) rectal acetaminophen in children*. Can J Anaesth, 1995. **42**(11): p. 982-6.
38. Hopkins, C.S., S. Underhill, and P.D. Booker, *Pharmacokinetics of paracetamol after cardiac surgery*. Arch Dis Child, 1990. **65**(9): p. 971-6.
39. van Lingen, R.A., et al., *Pharmacokinetics and metabolism of rectally administered paracetamol in preterm neonates*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 1999. **80**(1): p. F59-63.
40. Anderson, B.J., et al., *Acetaminophen developmental pharmacokinetics in premature neonates and infants: a pooled population analysis*. Anesthesiology, 2002. **96**(6): p. 1336-45.
41. Anderson, B.J., G.A. Woollard, and N.H. Holford, *A model for size and age changes in the pharmacokinetics of paracetamol in neonates, infants and children*. Br J Clin Pharmacol, 2000. **50**(2): p. 125-34.
42. van Lingen, R.A., et al., *Multiple-dose pharmacokinetics of rectally administered acetaminophen in term infants*. Clin Pharmacol Ther, 1999. **66**(5): p. 509-15.
43. Anderson, B.J., et al., *Perioperative pharmacodynamics of acetaminophen analgesia in children*. Anesthesiology, 1999. **90**(2): p. 411-21.
44. Anderson, B.J., et al., *Pediatric intravenous paracetamol (propacetamol) pharmacokinetics: a population analysis*. Paediatr Anaesth, 2005. **15**(4): p. 282-92.
45. Kumpulainen, E., et al., *Paracetamol (acetaminophen) penetrates readily into the cerebrospinal fluid of children after intravenous administration*. Pediatrics, 2007. **119**(4): p. 766-71.
46. Dunlevy, T.M. and M.P. Wall, *Pediatric subacute acetaminophen toxicity*. Otolaryngol Head Neck Surg, 1997. **116**(1): p. 134-6.
47. Manyike, P.T., et al., *Contribution of CYP2E1 and CYP3A to acetaminophen reactive metabolite formation*. Clin Pharmacol Ther, 2000. **67**(3): p. 275-82.
48. Miller, R.P., R.J. Roberts, and L.J. Fischer, *Acetaminophen elimination kinetics in neonates, children, and adults*. Clin Pharmacol Ther, 1976. **19**(3): p. 284-94.

49. Levy, G., et al., *Pharmacokinetics of acetaminophen in the human neonate: formation of acetaminophen glucuronide and sulfate in relation to plasma bilirubin concentration and D-glucaric acid excretion*. Pediatrics, 1975. **55**(6): p. 818-25.
50. van der Marel, C.D., et al., *Paracetamol and metabolite pharmacokinetics in infants*. Eur J Clin Pharmacol, 2003. **59**(3): p. 243-51.
51. Penna, A. and N. Buchanan, *Paracetamol poisoning in children and hepatotoxicity*. Br J Clin Pharmacol, 1991. **32**(2): p. 143-9.
52. Prescott, L.F., et al., *Plasma-paracetamol half-life and hepatic necrosis in patients with paracetamol overdosage*. Lancet, 1971. **1**(7698): p. 519-22.
53. Bond, G.R., et al., *Acetaminophen ingestion in childhood--cost and relative risk of alternative referral strategies*. J Toxicol Clin Toxicol, 1994. **32**(5): p. 513-25.
54. Anderson, B.J., et al., *Predicting concentrations in children presenting with acetaminophen overdose*. J Pediatr, 1999. **135**(3): p. 290-5.
55. Mohler, C.R., et al., *Prospective evaluation of mild to moderate pediatric acetaminophen exposures*. Ann Emerg Med, 2000. **35**(3): p. 239-44.
56. Tenenbein, M., *Acetaminophen: the 150 mg/kg myth*. J Toxicol Clin Toxicol, 2004. **42**(2): p. 145-8.
57. Heubi, J.E., M.B. Barbacci, and H.J. Zimmerman, *Therapeutic misadventures with acetaminophen: hepatotoxicity after multiple doses in children*. J Pediatr, 1998. **132**(1): p. 22-7.
58. Nahata, M.C., et al., *Acetaminophen accumulation in pediatric patients after repeated therapeutic doses*. Eur J Clin Pharmacol, 1984. **27**(1): p. 57-9.
59. Autret, E., et al., *Pharmacokinetics of paracetamol in the neonate and infant after administration of propacetamol chlorhydrate*. Dev Pharmacol Ther, 1993. **20**(3-4): p. 129-34.
60. Allegaert, K., et al., *Intravenous paracetamol (propacetamol) pharmacokinetics in term and preterm neonates*. Eur J Clin Pharmacol, 2004. **60**(3): p. 191-7.
61. Allegaert, K., et al., *Pharmacokinetics of single dose intravenous propacetamol in neonates: effect of gestational age*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2004. **89**(1): p. F25-8.
62. Palmer, G.M., et al., *I.V. acetaminophen pharmacokinetics in neonates after multiple doses*. Br J Anaesth, 2008. **101**(4): p. 523-30.
63. Miners, J.O., et al., *Comparison of paracetamol metabolism in young adult and elderly males*. Eur J Clin Pharmacol, 1988. **35**(2): p. 157-60.
64. Rumack, B.H., *Aspirin versus acetaminophen: a comparative view*. Pediatrics, 1978. **62**(5 Pt 2 Suppl): p. 943-6.
65. Arendt-Nielsen, L., J.C. Nielsen, and P. Bjerring, *Double-blind, placebo controlled comparison of paracetamol and paracetamol plus codeine--a quantitative evaluation by laser induced pain*. Eur J Clin Pharmacol, 1991. **40**(3): p. 241-7.
66. Nielsen, J.C., et al., *Analgesic efficacy of immediate and sustained release paracetamol and plasma concentration of paracetamol. Double blind, placebo-controlled evaluation using painful laser stimulation*. Eur J Clin Pharmacol, 1992. **42**(3): p. 261-4.
67. Piletta, P., H.C. Porchet, and P. Dayer, *Central analgesic effect of acetaminophen but not of aspirin*. Clin Pharmacol Ther, 1991. **49**(4): p. 350-4.
68. Anderson, B.J., G.A. Woollard, and N.H. Holford, *Acetaminophen analgesia in children: placebo effect and pain resolution after tonsillectomy*. Eur J Clin Pharmacol, 2001. **57**(8): p. 559-69.
69. Bannwarth, B., et al., *Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of paracetamol after a single intravenous dose of propacetamol*. Br J Clin Pharmacol, 1992. **34**(1): p. 79-81.
70. Anderson, B.J., et al., *Paracetamol plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics in children*. Br J Clin Pharmacol, 1998. **46**(3): p. 237-43.
71. van der Marel, C.D., et al., *Acetaminophen in cerebrospinal fluid in children*. Eur J Clin Pharmacol, 2003. **59**(4): p. 297-302.
72. Anderson, B., S. Kanagasundaram, and G. Woollard, *Analgesic efficacy of paracetamol in children using tonsillectomy as a pain model*. Anaesth Intensive Care, 1996. **24**(6): p. 669-73.
73. Korpela, R., P. Korvenoja, and O.A. Meretoja, *Morphine-sparing effect of acetaminophen in pediatric day-case surgery*. Anesthesiology, 1999. **91**(2): p. 442-7.



74. Moller, P.L., et al., *Onset of acetaminophen analgesia: comparison of oral and intravenous routes after third molar surgery*. Br J Anaesth, 2005. **94**(5): p. 642-8.
75. Statens Legemiddelverk- SPC Perfolgan Bristol- Myers Squibb 2009 [cited 14.04.2009]; Available from: <http://www.legemiddelverket.no/spc>.
76. Murat, I., et al., *Tolerance and analgesic efficacy of a new i.v. paracetamol solution in children after inguinal hernia repair*. Paediatr Anaesth, 2005. **15**(8): p. 663-70.
77. Capici, F., et al., *Randomized controlled trial of duration of analgesia following intravenous or rectal acetaminophen after adenotonsillectomy in children*. Br J Anaesth, 2008. **100**(2): p. 251-5.
78. Nimmo, W.S., et al., *Inhibition of gastric emptying and drug absorption by narcotic analgesics*. Br J Clin Pharmacol, 1975. **2**(6): p. 509-13.
79. Dange, S.V., et al., *Bioavailability of acetaminophen after rectal administration*. Indian Pediatr, 1987. **24**(4): p. 331-2.
80. Statens Legemiddelverk - SPC Morfin injeksjonsvæske Nycomed Pharma [cited 12.12.2008]; Available from: <http://www.legemiddelverket.no/spc>.
81. Schug, S.A., et al., *Acetaminophen as an adjunct to morphine by patient-controlled analgesia in the management of acute postoperative pain*. Anesth Analg, 1998. **87**(2): p. 368-72.
82. Hernandez-Palazon, J., et al., *Intravenous administration of propacetamol reduces morphine consumption after spinal fusion surgery*. Anesth Analg, 2001. **92**(6): p. 1473-6.
83. Peduto, V.A., M. Ballabio, and S. Stefanini, *Efficacy of propacetamol in the treatment of postoperative pain. Morphine-sparing effect in orthopedic surgery. Italian Collaborative Group on Propacetamol*. Acta Anaesthesiol Scand, 1998. **42**(3): p. 293-8.
84. Cobby, T.F., et al., *Rectal paracetamol has a significant morphine-sparing effect after hysterectomy*. Br J Anaesth, 1999. **83**(2): p. 253-6.
85. Remy, C., E. Marret, and F. Bonnet, *Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials*. Br J Anaesth, 2005. **94**(4): p. 505-13.
86. van der Marel, C.D., et al., *Rectal acetaminophen does not reduce morphine consumption after major surgery in young infants*. Br J Anaesth, 2007. **98**(3): p. 372-9.
87. Bremerich, D.H., et al., *Prophylactically-administered rectal acetaminophen does not reduce postoperative opioid requirements in infants and small children undergoing elective cleft palate repair*. Anesth Analg, 2001. **92**(4): p. 907-12.
88. Morton, N.S. and K. O'Brien, *Analgesic efficacy of paracetamol and diclofenac in children receiving PCA morphine*. Br J Anaesth, 1999. **82**(5): p. 715-7.
89. Pasternak, G.W., *Pharmacological mechanisms of opioid analgesics*. Clin Neuropharmacol, 1993. **16**(1): p. 1-18.
90. Yaksh, T.L., *Pharmacology and mechanisms of opioid analgesic activity*. Acta Anaesthesiol Scand, 1997. **41**(1 Pt 2): p. 94-111.
91. Lynn, A.M., et al., *Respiratory effects of intravenous morphine infusions in neonates, infants, and children after cardiac surgery*. Anesth Analg, 1993. **77**(4): p. 695-701.
92. McRorie, T.I., et al., *The maturation of morphine clearance and metabolism*. Am J Dis Child, 1992. **146**(8): p. 972-6.
93. Bhat, R., et al., *Pharmacokinetics of a single dose of morphine in preterm infants during the first week of life*. J Pediatr, 1990. **117**(3): p. 477-81.
94. Olsen, G.D., *Morphine binding to human plasma proteins*. Clin Pharmacol Ther, 1975. **17**(1): p. 31-5.
95. Greene, R.F., et al., *Cerebrospinal fluid and plasma pharmacokinetics of morphine infusions in pediatric cancer patients and rhesus monkeys*. Pain, 1987. **30**(3): p. 339-48.
96. Stanski, D.R., D.J. Greenblatt, and E. Lowenstein, *Kinetics of intravenous and intramuscular morphine*. Clin Pharmacol Ther, 1978. **24**(1): p. 52-9.
97. Mikkelsen, S., et al., *Morphine pharmacokinetics in premature and mature newborn infants*. Acta Paediatr, 1994. **83**(10): p. 1025-8.
98. Hartley, R., et al., *Pharmacokinetics of morphine infusion in premature neonates*. Arch Dis Child, 1993. **69**(1 Spec No): p. 55-8.

99. Scott, C.S., et al., *Morphine pharmacokinetics and pain assessment in premature newborns*. J Pediatr, 1999. **135**(4): p. 423-9.
100. Farrington, E.A., et al., *Continuous intravenous morphine infusion in postoperative newborn infants*. Am J Perinatol, 1993. **10**(1): p. 84-7.
101. Pokela, M.L., et al., *Age-related morphine kinetics in infants*. Dev Pharmacol Ther, 1993. **20**(1-2): p. 26-34.
102. Lynn, A.M. and J.T. Slattery, *Morphine pharmacokinetics in early infancy*. Anesthesiology, 1987. **66**(2): p. 136-9.
103. Barrett, D.A., et al., *Morphine kinetics after diamorphine infusion in premature neonates*. Br J Clin Pharmacol, 1991. **32**(1): p. 31-7.
104. Chay, P.C., B.J. Duffy, and J.S. Walker, *Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of morphine in neonates*. Clin Pharmacol Ther, 1992. **51**(3): p. 334-42.
105. Kart, T., L.L. Christrup, and M. Rasmussen, *Recommended use of morphine in neonates, infants and children based on a literature review: Part I--Pharmacokinetics*. Paediatr Anaesth, 1997. **7**(1): p. 5-11.
106. Bouwmeester, N.J., et al., *Developmental pharmacokinetics of morphine and its metabolites in neonates, infants and young children*. Br J Anaesth, 2004. **92**(2): p. 208-17.
107. Romberg, R., et al., *A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of IV morphine-6-glucuronide for postoperative pain relief after knee replacement surgery*. Clin J Pain, 2007. **23**(3): p. 197-203.
108. Hanna, M.H., K.M. Elliott, and M. Fung, *Randomized, double-blind study of the analgesic efficacy of morphine-6-glucuronide versus morphine sulfate for postoperative pain in major surgery*. Anesthesiology, 2005. **102**(4): p. 815-21.
109. Smith, M.T., J.A. Watt, and T. Cramond, *Morphine-3-glucuronide--a potent antagonist of morphine analgesia*. Life Sci, 1990. **47**(6): p. 579-85.
110. Gong, Q.L., et al., *Morphine-3-glucuronide may functionally antagonize morphine-6-glucuronide induced antinociception and ventilatory depression in the rat*. Pain, 1992. **48**(2): p. 249-55.
111. Choonara, I., et al., *Morphine metabolism in neonates and infants*. Br J Clin Pharmacol, 1992. **34**(5): p. 434-7.
112. Hartley, R., et al., *Morphine glucuronidation in premature neonates*. Br J Clin Pharmacol, 1993. **35**(3): p. 314-7.
113. Choonara, I.A., et al., *Morphine metabolism in children*. Br J Clin Pharmacol, 1989. **28**(5): p. 599-604.
114. Faura, C.C., et al., *Systematic review of factors affecting the ratios of morphine and its major metabolites*. Pain, 1998. **74**(1): p. 43-53.
115. Bouwmeester, N.J., et al., *Postoperative pain in the neonate: age-related differences in morphine requirements and metabolism*. Intensive Care Med, 2003. **29**(11): p. 2009-15.
116. Anand, K.J., et al., *Morphine pharmacokinetics and pharmacodynamics in preterm and term neonates: secondary results from the NEOPAIN trial*. Br J Anaesth, 2008. **101**(5): p. 680-9.
117. Lynn, A., et al., *Clearance of morphine in postoperative infants during intravenous infusion: the influence of age and surgery*. Anesth Analg, 1998. **86**(5): p. 958-63.
118. Saarenmaa, E., et al., *Morphine clearance and effects in newborn infants in relation to gestational age*. Clin Pharmacol Ther, 2000. **68**(2): p. 160-6.
119. Lynn, A.M., et al., *Intravenous morphine in postoperative infants: intermittent bolus dosing versus targeted continuous infusions*. Pain, 2000. **88**(1): p. 89-95.
120. Owen, J.A., et al., *Age-related morphine kinetics*. Clin Pharmacol Ther, 1983. **34**(3): p. 364-8.
121. Dahlstrom, B., et al., *Patient-controlled analgesic therapy, Part IV: pharmacokinetics and analgesic plasma concentrations of morphine*. Clin Pharmacokinet, 1982. **7**(3): p. 266-79.
122. Olkkola, K.T., et al., *Kinetics and dynamics of postoperative intravenous morphine in children*. Clin Pharmacol Ther, 1988. **44**(2): p. 128-36.
123. Bouwmeester, N.J., et al., *Age- and therapy-related effects on morphine requirements and plasma concentrations of morphine and its metabolites in postoperative infants*. Br J Anaesth, 2003. **90**(5): p. 642-52.

124. Lynn, A.M., K.E. Opheim, and D.C. Tyler, *Morphine infusion after pediatric cardiac surgery*. Crit Care Med, 1984. **12**(10): p. 863-6.
125. Nahata, M.C., et al., *Analgesic plasma concentrations of morphine in children with terminal malignancy receiving a continuous subcutaneous infusion of morphine sulfate to control severe pain*. Pain, 1984. **18**(2): p. 109-14.
126. Dahlstrom, B., et al., *Morphine kinetics in children*. Clin Pharmacol Ther, 1979. **26**(3): p. 354-65.
127. Berkowitz, B.A., et al., *The disposition of morphine in surgical patients*. Clin Pharmacol Ther, 1975. **17**(6): p. 629-35.
128. Rahman, W., et al., *Postnatal development of multiple opioid receptors in the spinal cord and development of spinal morphine analgesia*. Brain Res Dev Brain Res, 1998. **108**(1-2): p. 239-54.
129. Beasley, S.W. and J. Tibballs, *Efficacy and safety of continuous morphine infusion for postoperative analgesia in the paediatric surgical ward*. Aust N Z J Surg, 1987. **57**(4): p. 233-7.
130. Millar, A.J., H. Rode, and S. Cywes, *Continuous morphine infusion for postoperative pain in children*. S Afr Med J, 1987. **72**(6): p. 396-8.
131. Esmail, Z., et al., *Efficacy and complications of morphine infusions in postoperative paediatric patients*. Paediatr Anaesth, 1999. **9**(4): p. 321-7.
132. Quinn, M.W., et al., *Randomised double-blind controlled trial of effect of morphine on catecholamine concentrations in ventilated pre-term babies*. Lancet, 1993. **342**(8867): p. 324-7.
133. van Dijk, M., et al., *Efficacy of continuous versus intermittent morphine administration after major surgery in 0-3-year-old infants; a double-blind randomized controlled trial*. Pain, 2002. **98**(3): p. 305-13.
134. Collins, C., et al., *Fentanyl pharmacokinetics and hemodynamic effects in preterm infants during ligation of patent ductus arteriosus*. Anesth Analg, 1985. **64**(11): p. 1078-80.
135. Gauntlett, I.S., et al., *Pharmacokinetics of fentanyl in neonatal humans and lambs: effects of age*. Anesthesiology, 1988. **69**(5): p. 683-7.
136. Koehntop, D.E., et al., *Pharmacokinetics of fentanyl in neonates*. Anesth Analg, 1986. **65**(3): p. 227-32.
137. McClain, D.A. and C.C. Hug, Jr., *Intravenous fentanyl kinetics*. Clin Pharmacol Ther, 1980. **28**(1): p. 106-14.
138. Bentley, J.B., et al., *Age and fentanyl pharmacokinetics*. Anesth Analg, 1982. **61**(12): p. 968-71.
139. Santeiro, M.L., et al., *Pharmacokinetics of continuous infusion fentanyl in newborns*. J Perinatol, 1997. **17**(2): p. 135-9.
140. Hughes, M.A., P.S. Glass, and J.R. Jacobs, *Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs*. Anesthesiology, 1992. **76**(3): p. 334-41.





## 7.2 Retningslinjer for smertebehandling av premature og fullbårne nyfødte ved Nyfødt Intensiv, St. Olav Hospital

RETNINGSLINJER FOR PARACETAMOLDOSERING FOR SPEDEARN									
Ladningsdose	mg/kg	interval (t)	mg/kg	interval (t)	mg/kg	interval (t)	mg/kg	interval (t)	mg/kg
ALDER	GA 28-32 u	20	15	12	20	15	12	20	15
GA 32-36 u	20	20	20	12	30	20	12	40	20
0-3 mnd	20	20	20	8	30	20	8	40	20
> 3 mnd	20	20	20	15	40	20	15	60	20

### Anbefalte analgetikadoseringer.

Fysiologisk påvirkning er vanlig ved langvarig behandling med opioider. Ved rask seponering kan abstinenssymptomer forekomme. Nedtrapping er nødvendig.

Smertebehandling:	
Opioid	Intermitterende dosering:
Morfin	0,05-0,2 mg/kg Infusjonsdose: 10-20 µg/kg/t (standard blanding er: 0,5 mg/kg i 50ml glukose 5% => 10 µg/kg/t)
Fentanyl	Intubering: 3-5 µg/kg Prosedyre: 1-2 µg/kg
Paracet m/kodein:	Brukes bare unntaksvis pga faren for apnoe hos de minste.
Midazolam	Intermitterende dosering: 0,05-0,15 mg/kg
Dormicum	Infusjonsdose 10-20 µg/kg/t (standard blanding er: 0,5 mg/kg i 50ml glukose 5%) Per os: 0,25mg/kg (oral løsning) I sonde: 0,25mg/kg (oral løsning) Sublingual: 0,1-0,2 mg/kg (bruk 5mg/ml løsning)
Thiopentone	2-5 mg/kg i.v. (OBS! Hypotensjon! Forordnes kun av lege som kjenner medikamentet)
Pentothal-Natrium	
EMLA	Terminbarn I g = 1 ml 1 time applikasjonstid 1 applikasjon/døgn Prematur >GA 30u 0,5 = 0,5 ml 1 time applikasjonstid 1 applikasjon/døgn
Lokalanestesi:	Xylorain uten adrenalin Totaldose må ikke overskride 5mg/kg

Erter en ide fra Universitetssykehuset, Ørebro. Utarbeidet av smertegruppa ved Nyfødt Intensiv seksjon, St Olavs Hospital, Universitetssykehuset i Trondheim, 2005.

### Tiltak ved smerte hos nyfødte Nyfødt Intensiv seksjon

Disse retningslinjene slutter seg til internasjonale retningslinjer for å forebygge og behandle smerte hos nyfødte barn.

Den vanligste årsaken til smerte i nyfødtperioden er de prosedyrer barna gjennomgår under behandlingstiden på en nyfødt intensiv avdeling. Postoperativ smerte, smerte etter traumatisk føreløsning og sykdomsrelatert smerte forekommer også. En prosedyre eller tilstand som anses å forårsake smerte hos voksne skal også antas å skape smerte hos nyfødte, og behandles deretter.

Smertebehandling i nyfødtperioden bør inkludere:

- Optimalisert omsorgsmiljø og adferdstøttende tiltak, inkludert smokk og sukkervann.
- Medikamenter for forebyggende og behandling av smerte.
- Smertevurdering ved hjelp av CRIES eller PIPP.

ST. OLAVS HOSPITAL  
UNIVERSITETSSYKEHUSET I TRONDHEIM

### Behandlingsstrategier v.d vanlige prosedyrer.

Blodprøvetaking kapillært:	Optimalisert omsorgsmiljø. Adferdstøttende tiltak inkludert smokk og sukkervann.
Blårepunksjon:	Optimalisert omsorgsmiljø. Adferdstøttende tiltak inkludert smokk og sukkervann. Eventuelt EMLA til barn over termin.
Endotrakealsuging:	Optimalisert omsorgsmiljø. Adferdstøttende tiltak inkludert smokk og sukkervann. Eventuelt opioider.
Fjerning av tape, plaster, elektroder etc:	Optimalisert omsorgsmiljø. Adferdstøttende tiltak inkludert smokk og sukkervann. Soyaolje (kan også brukes til de minste barna). Obs! Bruk duoderm under plaster.
Frilegging av perifer vene:	Optimalisert omsorgsmiljø. Adferdstøttende tiltak inkludert smokk og sukkervann. Paracetamol. Lokalanestetikum, eventuelt Opioider.
Håndtering i forbindelse med f.eks røntgen, ultralyd etc:	Adferdstøttende tiltak inkludert smokk og sukkervann. Seding ved lange MR undersøkelser
Intubasjon:	Antikolinergikum: Atropin Analgetika: Leptanal (Fentanyl) Muskelrelaksantia: Curacit Doseringer og blandingsforhold; se flippover
Lumbalpunksjon:	Optimalisert omsorgsmiljø. Adferdstøttende tiltak inkludert smokk og sukkervann. Eventuelt EMLA til barn over termin. Lokalanestetikum, eventuelt opioider ved behov.

Navlekateter (arterie eller vene):	Dette er ikke smertefullt men fiksering kan være stressende. Unngå suturer i huden. Optimalisert omsorgsmiljø. Adferdstøttende tiltak
Perifer arteriekateter:	Optimalisert omsorgsmiljø. Adferdstøttende tiltak inkludert smokk og sukkervann. Eventuelt EMLA til barn over termin. Lokalanestetikum, eventuelt Opioider ved behov.
Perifer venøs kateter (Venefloninnleggelse):	Optimalisert omsorgsmiljø. Adferdstøttende tiltak inkludert smokk og sukkervann. Eventuelt EMLA til barn over termin. Viktig å varme opp hånd/fot på forhånd!
Pleuradrenasje:	Optimalisert omsorgsmiljø. Adferdstøttende tiltak. Viktig med godt leie og stabilisering av dren. Lokalanestetika og evt. opioider v/innleggelse. Paracetamol som base, og evt opioider under behandling. Når dren fjernes; samme strategi eventuelt i kombinasjon med narresmokk og sukkervann.
Pågående smerte og stress, f.eks: Postoperativ smerte, Odemer, Infeksjoner, Forløsningstraume, NEC, Meningitt, Artritt	Optimalisert omsorgsmiljø. Adferdstøttende tiltak inkludert smokk og sukkervann. Paracetamol som base. Opioider.
Respiratorbehandling:	Overveie opioidinfusjon, eventuelt sedativa. Optimalisert omsorgsmiljø. Adferdstøttende tiltak. Adekvat respiratorinnstilling.

Subcutan/intramuskulær injeksjon:	Optimalisert omsorgsmiljø. Adferdstøttende tiltak inkludert narresmokk og sukkervann. Eventuelt EMLA
Urinkateter:	Optimalisert omsorgsmiljø. Adferdstøttende tiltak inkludert smokk og sukkervann. Xylocaingel.
Venepunksjon:	Optimalisert omsorgsmiljø. Adferdstøttende tiltak inkludert narresmokk og sukkervann. Eventuelt EMLA til barn over termin
Ventrikkelsonde:	Optimalisert omsorgsmiljø. Adferdstøttende tiltak inkludert narresmokk og sukkervann.
Oyebunnsundersøkelse:	Optimalisert omsorgsmiljø. Adferdstøttende tiltak inkludert smokk og sukkervann. Oyelegen administrerer lokalanestetikum og evt. Voltaren oyedråper.

### Optimalisert omsorgsmiljø

Utviklingsstøttende pleie forenlig med NIDCAP. Beskytte barnet mot direkte lys. Om mulig planlegge forstyrrelser etter barnets rytme og behov for hjelp til støtte. Minimere forstyrrende stimuli som lyd og aktivitetsnivå på avdelinga. Minimere antallet smertefulle inngrep, ta kun prøver som har klar diagnostisk verdi. Samordne prøvetakinger.

### Adferdstøttende tiltak

Hjelpe barnet til å samle seg under og etter prosedyrer. Støtte egenkontroll ved å holde barnets hånd mot han/hennes munn, la barnet gripe tak i noe, og støtte føttene. Massere, vugge. Spilledåser kan brukes til modne, stabile barn. Ikke-nutritiv suging (narresmokk eller hånd). Sukkervann. 1-2 ml 30% sukkervann til terminbarn. 0,1-0,4 ml til premature barn. Kan gis i små oppdelte doser, gjerne i kombinasjon med narresmokk. C-pap eller respiratorbehandling utgjør ingen hindring. Sukker skal kun gis som smertebehandling. Utelukk andre årsaker til smerte eks. full blære, venefloner etc.

## 7.3 Modelloppbygging for lineære sammensatte modeller

### 7.3.1 Univariatanalyser

**Tabell 1:** Modelloppbygging av lineær sammensatt modell med smertescore som avhengig variabel og tid til smertevurdering etter operasjonsslutt (t) som kovariat.

		Antall nivåer	Kovarians struktur	Antall parametre	Subjekt variabler
Faste variabler	Skjæringspunkt	1	Varians komponenter	1	Pasientnr.
	Tid	1		1	
Tilfeldige variabler	Skjæringspunkt	1		1	
Residual				1	
Total		3		4	

**Tabell 2:** Modelloppbygging av lineær sammensatt modell med smertescore som avhengig variabel og estimert morfinkonsentrasjon (ng/ml) som kovariat.

		Antall nivåer	Kovarians struktur	Antall parametre	Subjekt variabler
Faste variabler	Skjæringspunkt	1	Varians komponenter	1	Pasientnr.
	Morfin	1		1	
Tilfeldige variabler	Skjæringspunkt	1		1	
Residual				1	
Total		3		4	

**Tabell 3:** Modelloppbygging av lineær sammensatt modell med smertescore som avhengig variabel og estimert paracetamolkonsentrasjon (ng/ml) som kovariat.

		Antall nivåer	Kovarians struktur	Antall parametre	Subjekt variabler
Faste variabler	Skjæringspunkt	1	Varians komponenter	1	Pasientnr.
	Paracetamol	1		1	
Tilfeldige variabler	Skjæringspunkt	1		1	
Residual				1	
Total		3		4	

**Tabell 4:** Modelloppbygging av lineær sammensatt modell med smertescore som avhengig variabel og type kirurgi (gastroschisis, duodenalatresi, øsufagusatresi) som faktor.

		Antall nivåer	Kovarians struktur	Antall parametre	Subjekt variabler
Faste variabler	Skjæringspunkt	1		1	
	Type kirurgi	3		2	
Tilfeldige variabler	Skjæringspunkt	1	Varians komponenter	1	Pasientnr.
Residual				1	
Total		5		5	

### 7.3.2 Multivariatanalyser

**Tabell 5:** Modelloppbygging av lineær sammensatt modell med smertescore som avhengig variabel og estimert morfinkonsentrasjon (ng/ml) og tid til smertesvurdering etter operasjonsslutt (t) som kovariater.

		Antall nivåer	Kovarians struktur	Antall parametre	Subjekt variabler
Faste variabler	Skjæringspunkt	1		1	
	Morfin	1		1	
	Tid	1		1	
Tilfeldige variabler	Skjæringspunkt	1	Varians komponenter	1	Pasientnr.
Residual				1	
Total		4		5	

## 7.4 Individuelle estimerte farmakokinetiske parametre for paracetamol

**Tabell 6:** Estimerte farmakokinetiske parametre for paracetamol for de 23 pasientene.

ID.nr	CL/F <sub>oral</sub> (L/t)	V <sub>d</sub> /F <sub>oral</sub> (L)	k <sub>el</sub> (t <sup>-1</sup> )	t <sup>1/2</sup> (t)	F <sub>rektal/oral</sub>
1	0,24	3,09	0,078	8,8	0,84
2	0,20	3,12	0,063	10,9	0,85
3	0,38	3,71	0,102	6,8	0,83
4	0,34	3,90	0,088	7,9	0,84
5	0,22	2,68	0,081	8,5	0,84
6	0,25	3,21	0,078	8,9	0,84
7	0,30	4,12	0,073	9,5	0,84
8	0,28	3,73	0,075	9,3	0,84
9	0,39	3,84	0,101	6,9	0,83
10	0,39	3,93	0,100	6,9	0,83
11	0,43	4,35	0,098	7,1	0,83
12	0,34	3,87	0,088	7,9	0,84
13	0,19	2,96	0,064	10,8	0,85
14	0,18	2,74	0,065	10,6	0,85
15	0,26	3,36	0,077	9,0	0,85
16	0,26	3,37	0,077	9,0	0,84
17	0,42	4,24	0,099	7,0	0,83
18	0,29	3,08	0,093	7,5	0,84
19	0,39	3,85	0,101	6,9	0,83
20	0,30	3,27	0,091	7,6	0,84
21	0,27	2,90	0,094	7,4	0,84
22	0,70	4,57	0,154	4,5	0,81
23	0,17	2,51	0,067	10,3	0,85
<b>Gj.snitt</b>	<b>0,31</b>	<b>3,50</b>	<b>0,087</b>	<b>8,3</b>	<b>0,84</b>
<b>SD</b>	<b>0,12</b>	<b>0,57</b>	<b>0,020</b>	<b>1,6</b>	<b>0,01</b>



## 7.5 Individuelle estimerte farmakokinetiske parametre for morfin

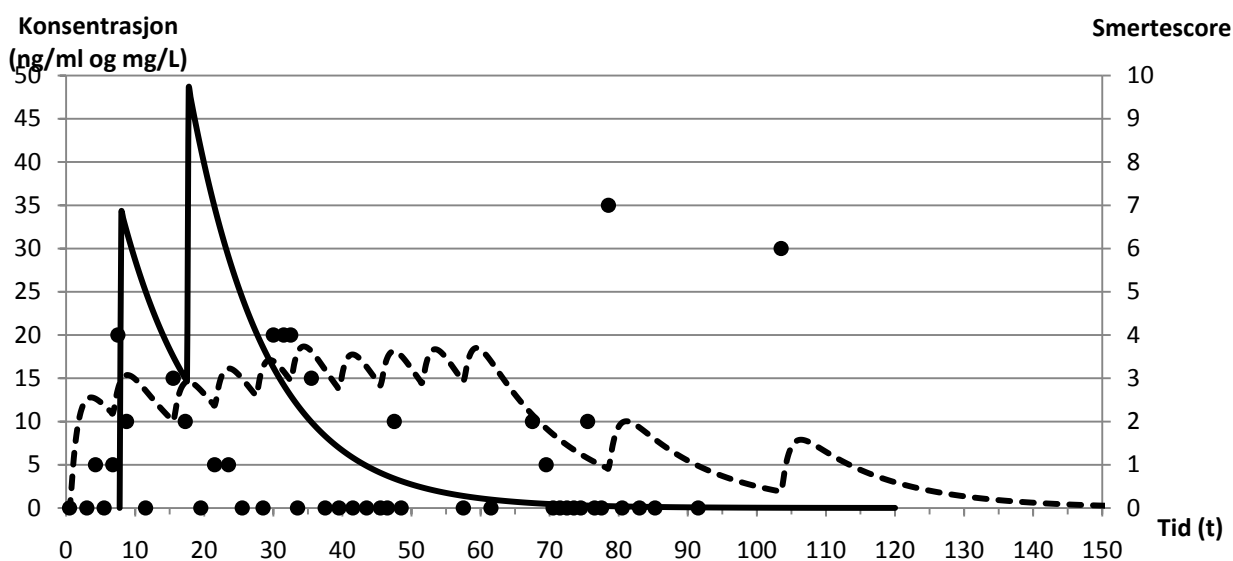
**Tabell 7:** Estimerte farmakokinetiske parametre for morfin for de 23 pasientene.

<b>ID.nr</b>	<b>CL (L/t)</b>	<b>V<sub>d</sub> (L)</b>	<b>k<sub>el</sub> (t<sup>-1</sup>)</b>	<b>t<sup>1/2</sup> (t)</b>
<b>1</b>	0,52	5,84	0,089	7,8
<b>2</b>	0,47	5,78	0,081	8,6
<b>3</b>	0,75	7,29	0,102	6,8
<b>4</b>	0,70	7,52	0,092	7,5
<b>5</b>	0,47	5,08	0,093	7,5
<b>6</b>	0,54	6,08	0,089	7,8
<b>7</b>	0,65	7,79	0,083	8,3
<b>8</b>	0,60	7,06	0,085	8,1
<b>9</b>	0,77	7,55	0,101	6,8
<b>10</b>	0,78	7,72	0,101	6,9
<b>11</b>	0,84	8,55	0,098	7,1
<b>12</b>	0,69	7,46	0,093	7,5
<b>13</b>	0,45	5,48	0,082	8,5
<b>14</b>	0,42	5,08	0,084	8,3
<b>15</b>	0,56	6,35	0,088	7,9
<b>16</b>	0,56	6,38	0,087	7,9
<b>17</b>	0,83	8,35	0,099	7,0
<b>18</b>	0,58	5,94	0,098	7,1
<b>19</b>	0,77	7,57	0,101	6,8
<b>20</b>	0,61	6,30	0,097	7,2
<b>21</b>	0,56	5,59	0,100	7,0
<b>22</b>	2,28	9,77	0,230	3,0
<b>23</b>	0,40	4,64	0,086	8,1
<b>Gj.snitt</b>	<b>0,69</b>	<b>6,75</b>	<b>0,098</b>	<b>7,4</b>
<b>SD</b>	<b>0,37</b>	<b>1,28</b>	<b>0,03</b>	<b>1,1</b>

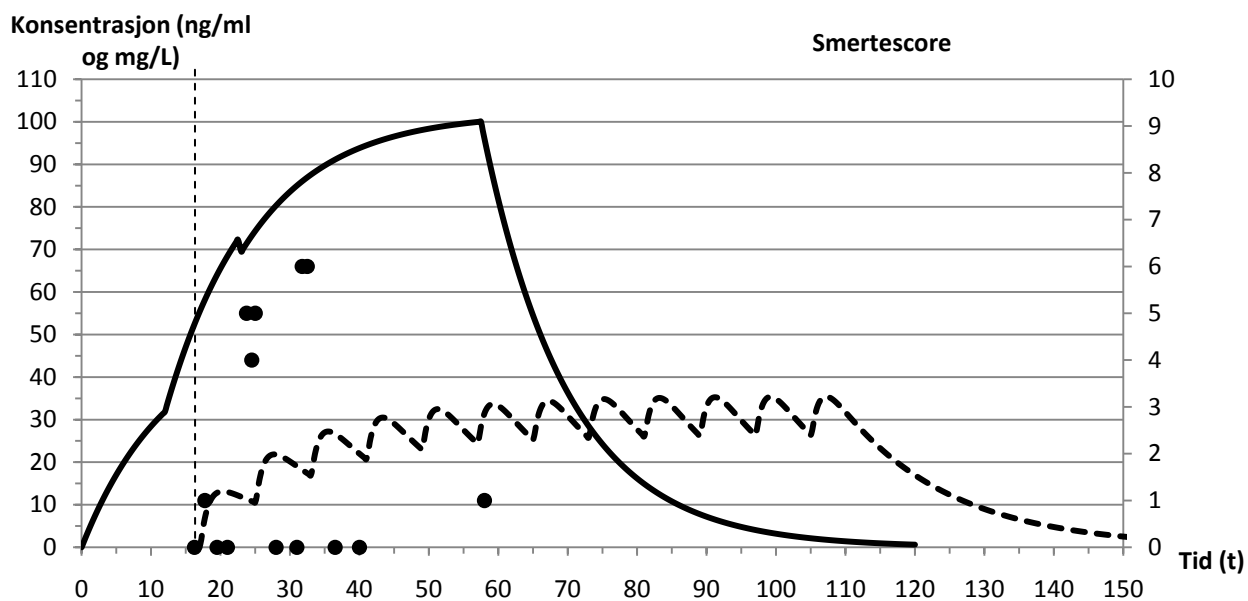
## 7.6 Simulerte plasmakonsentrasjonsprofiler for inkluderte pasienter

- Paracetamol stikkpiller (mg/L)
- Morfinbolus og/eller infusjon (ng/ml)
- Smertescore
- Loddrett stiptet linje for pasientene 2, 5, 7, 12, 14 og 16 angir tidspunktet for operasjonsslutt

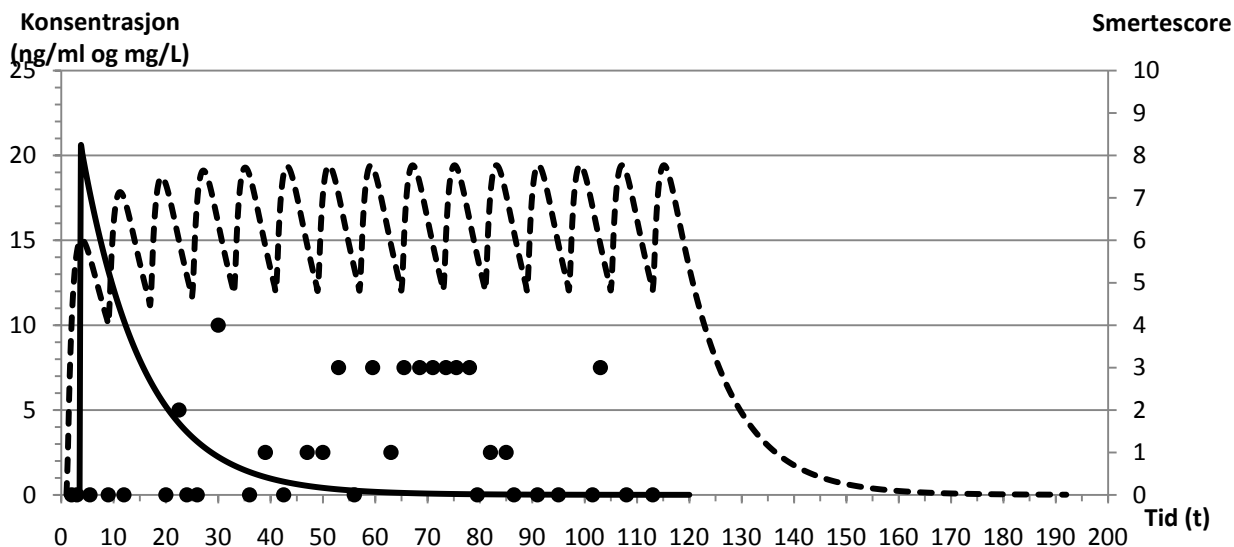
### Pasient 1



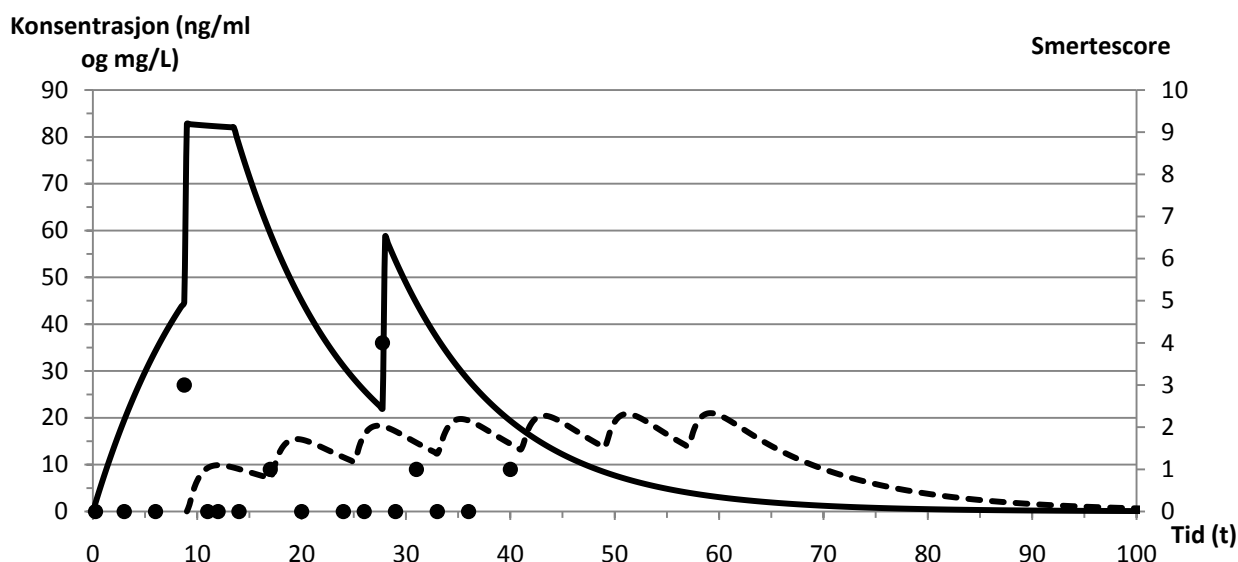
### Pasient 2



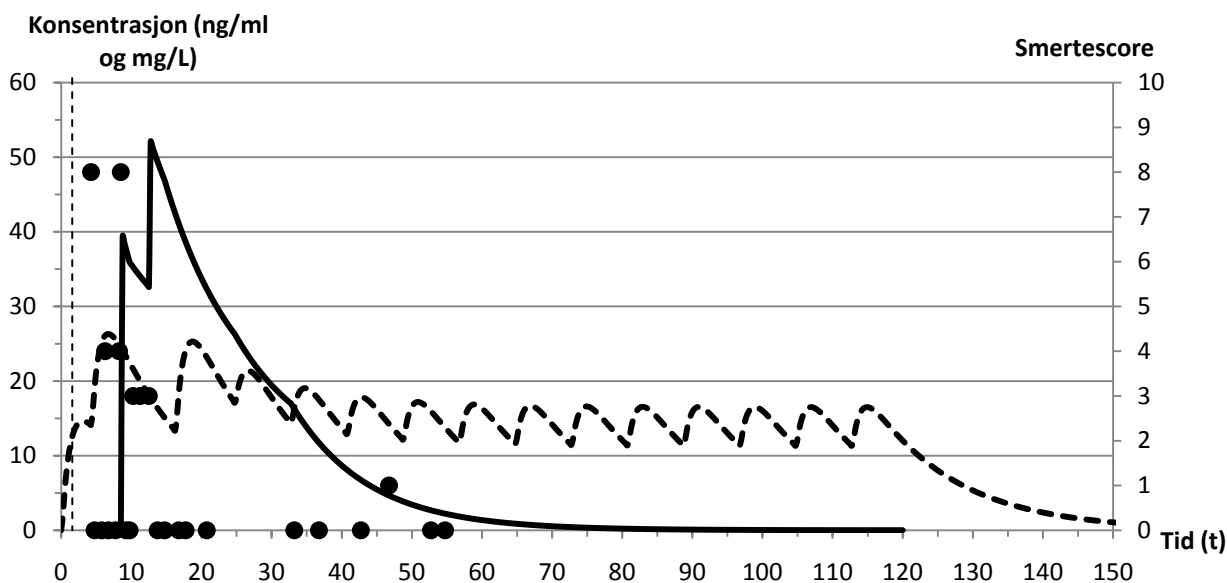
Pasient 3



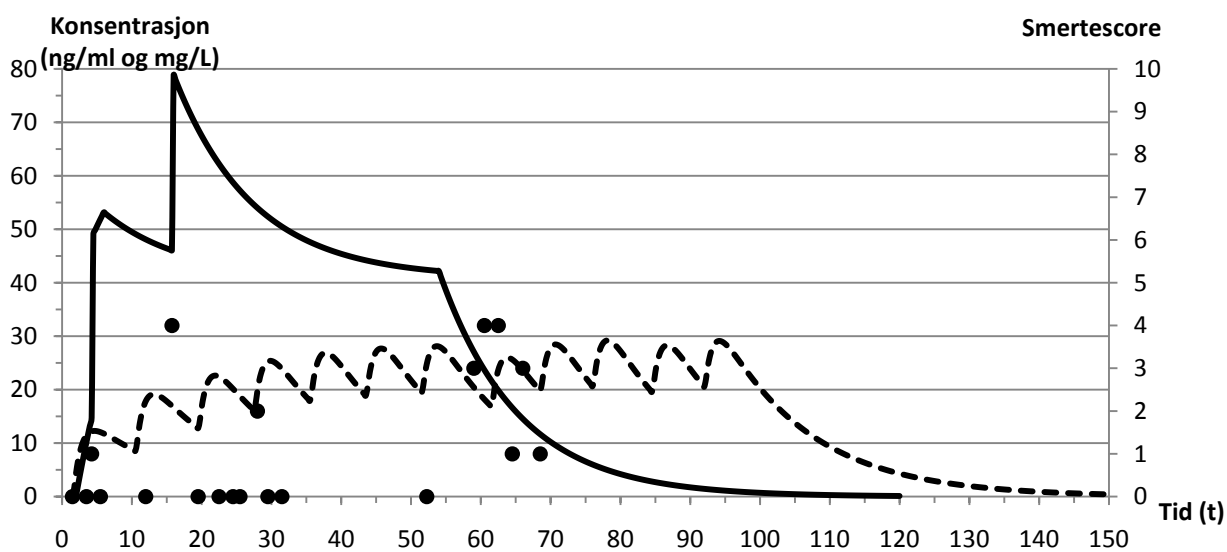
Pasient 4



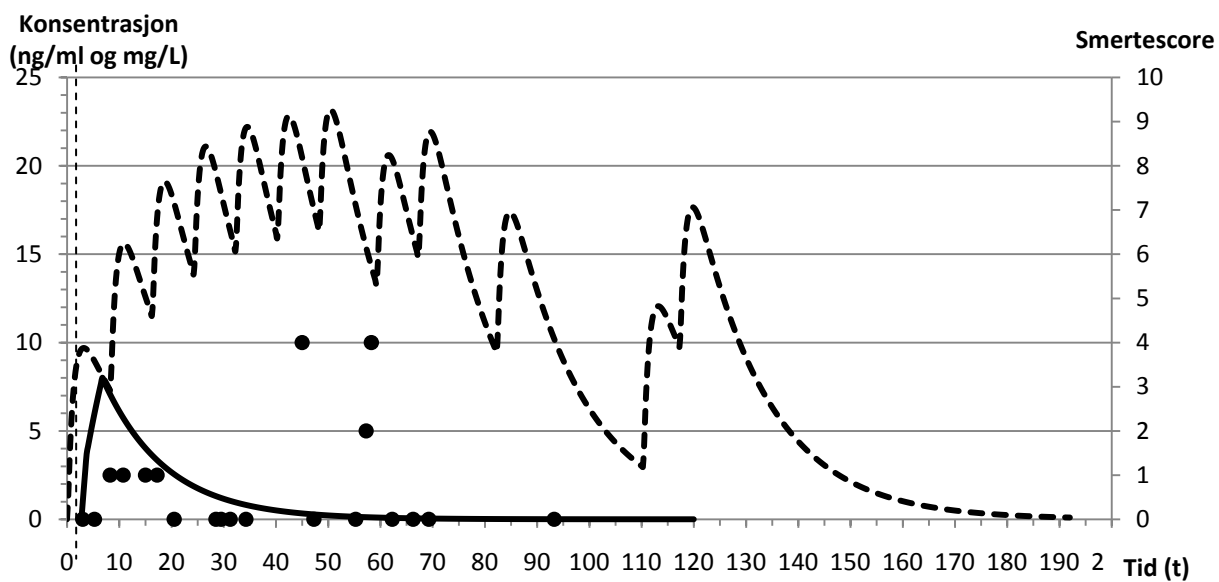
Pasient 5



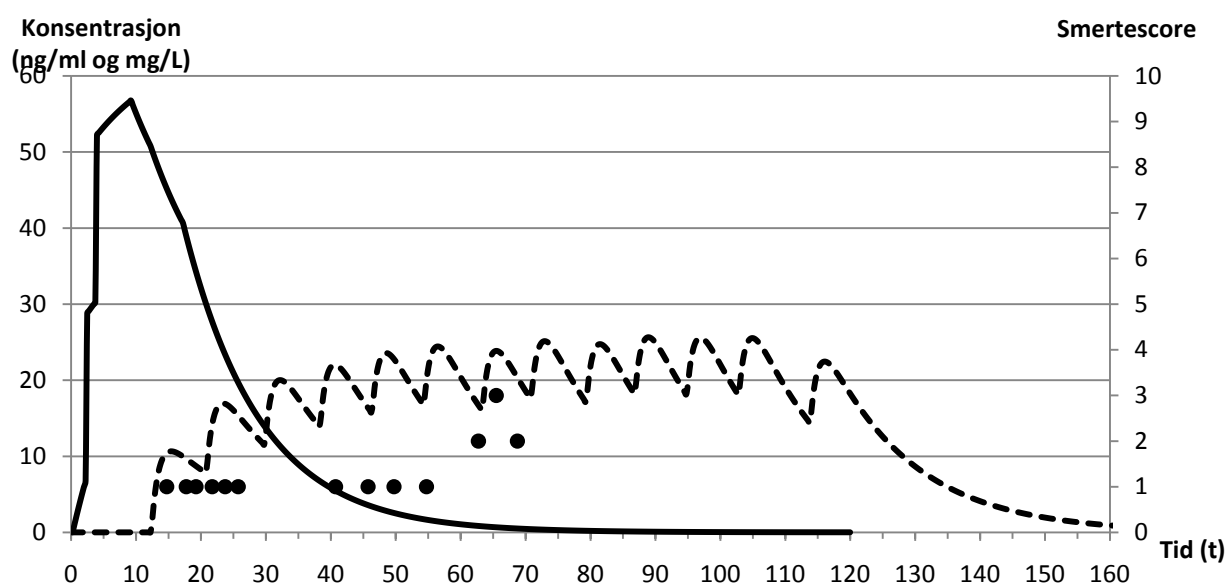
Pasient 6

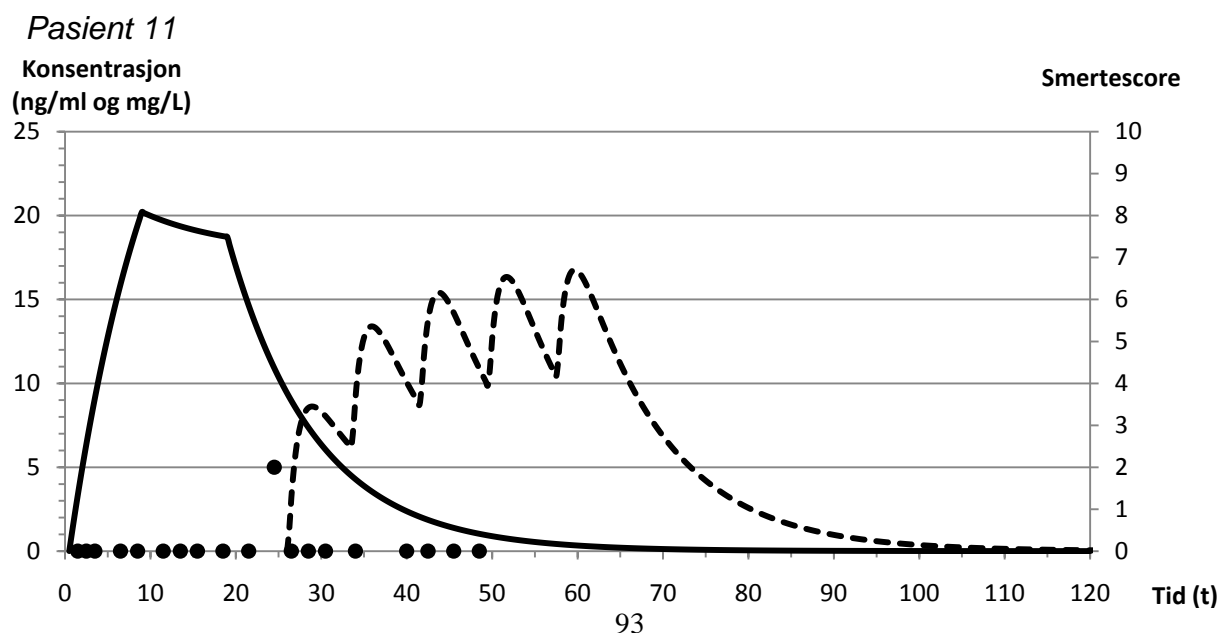
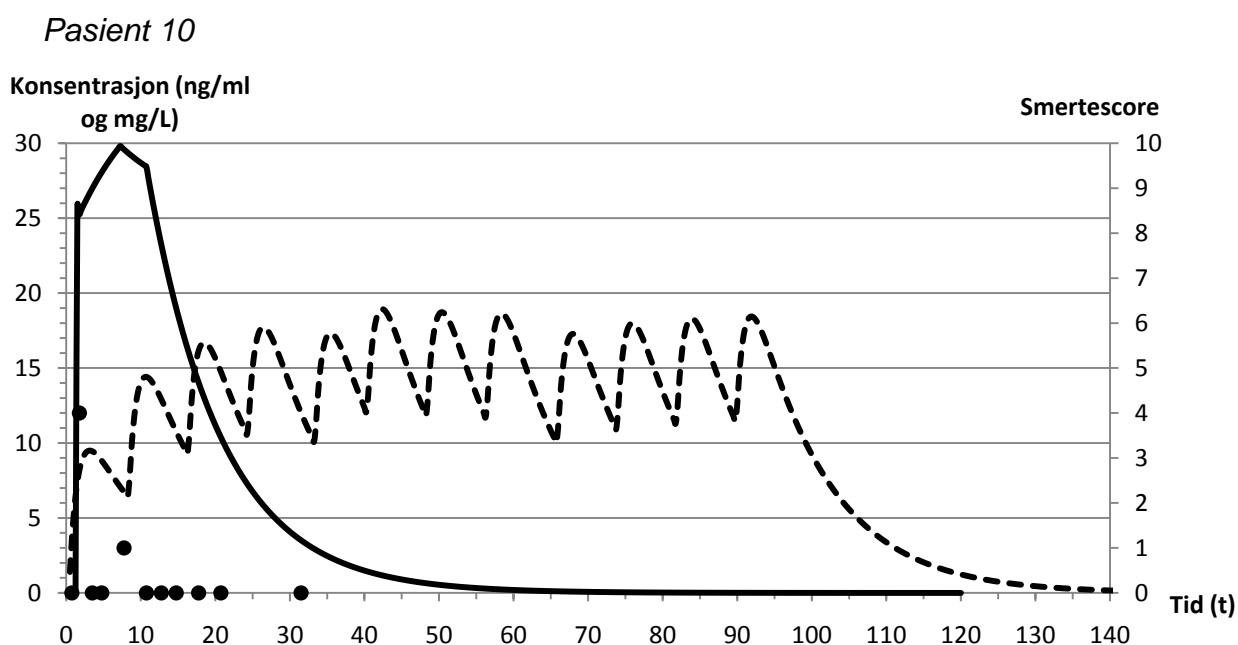
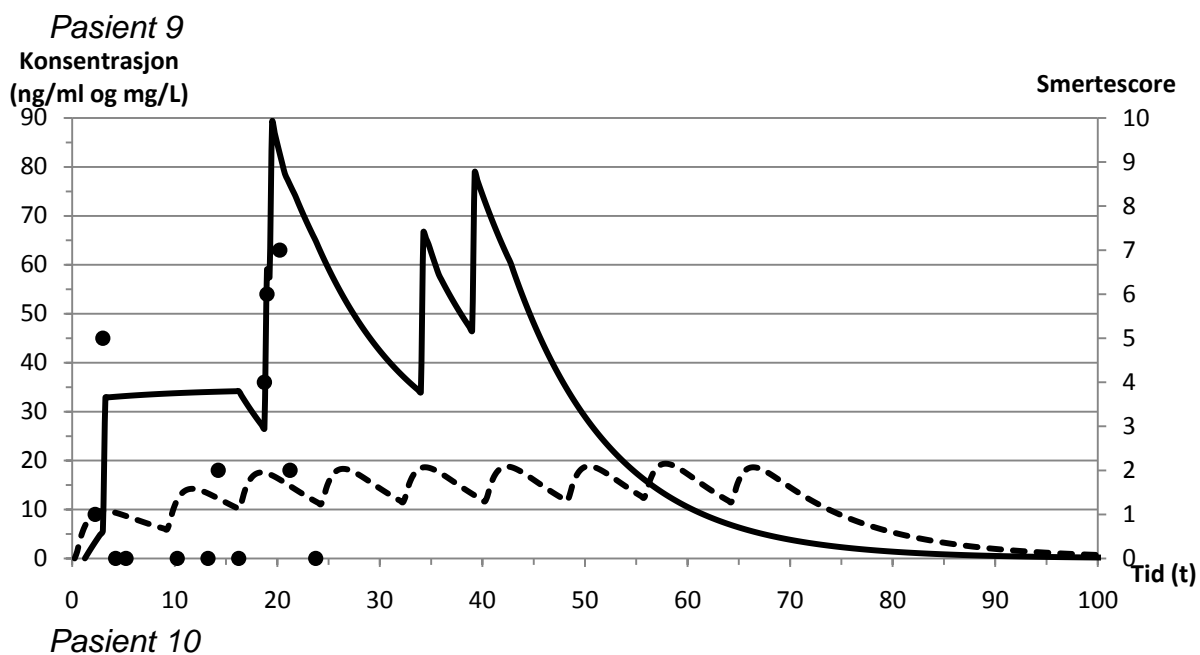


Pasient 7

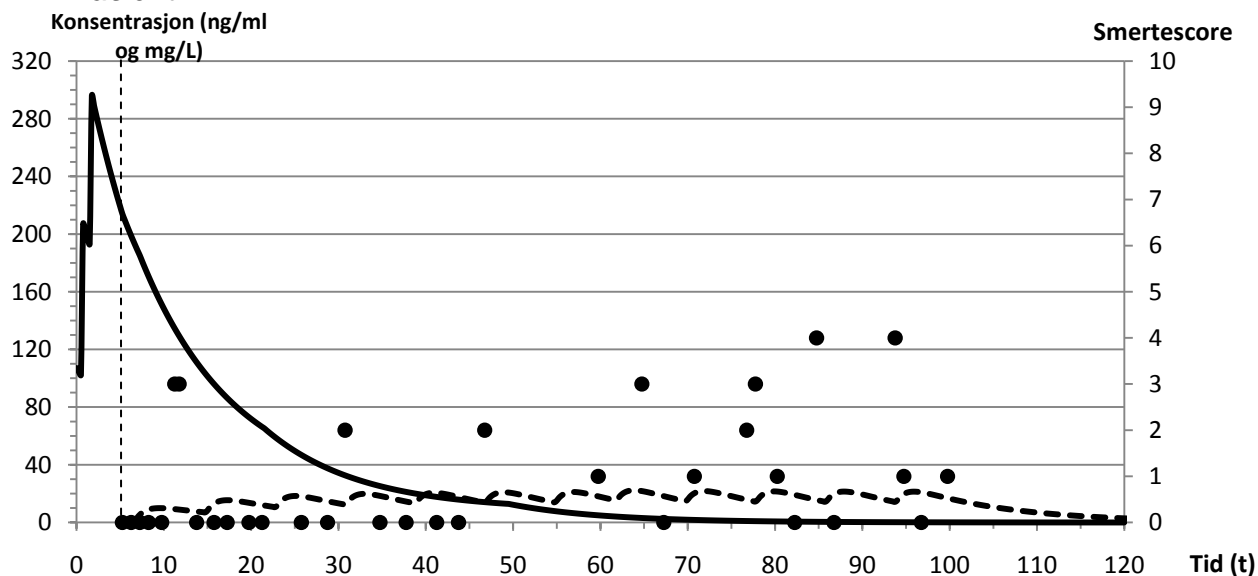


Pasient 8

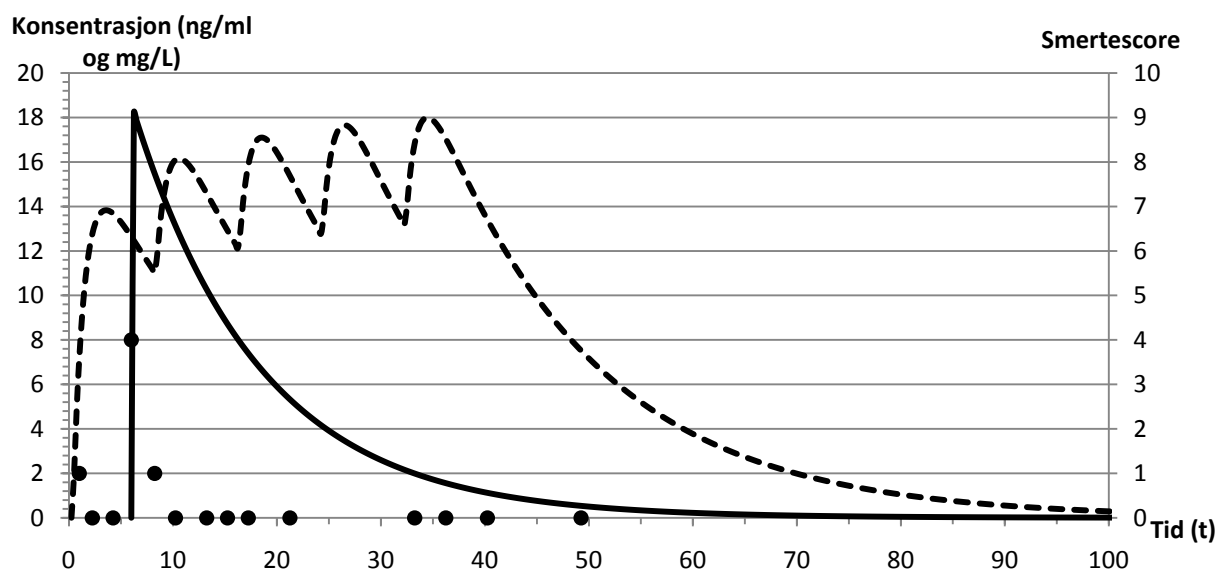




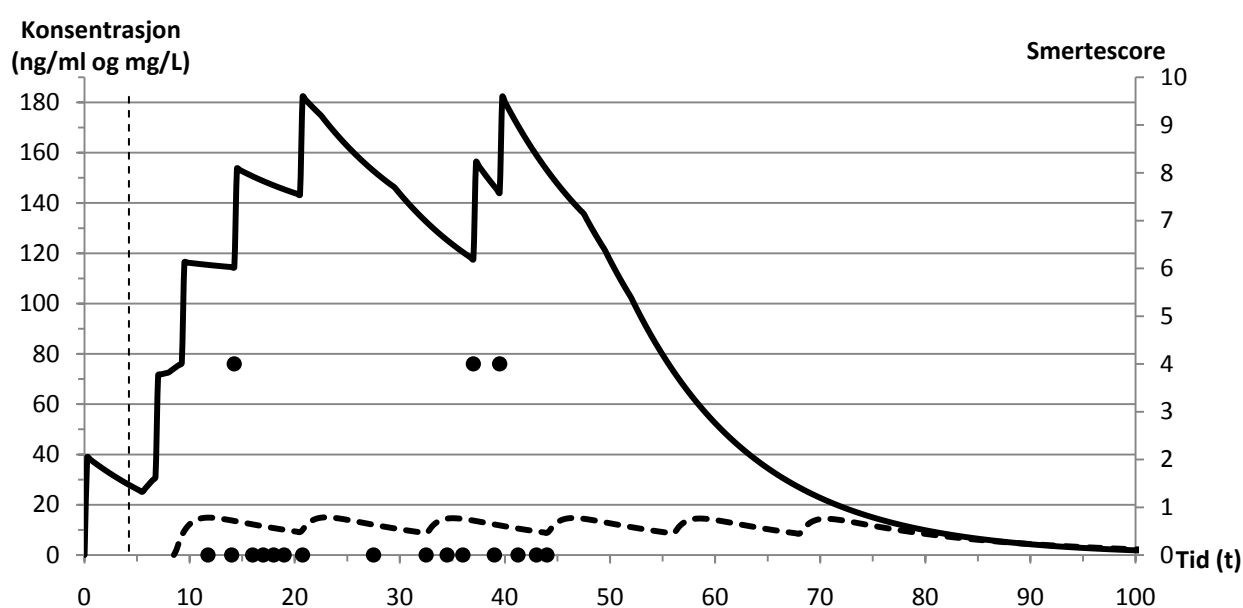
*Pasient 12*



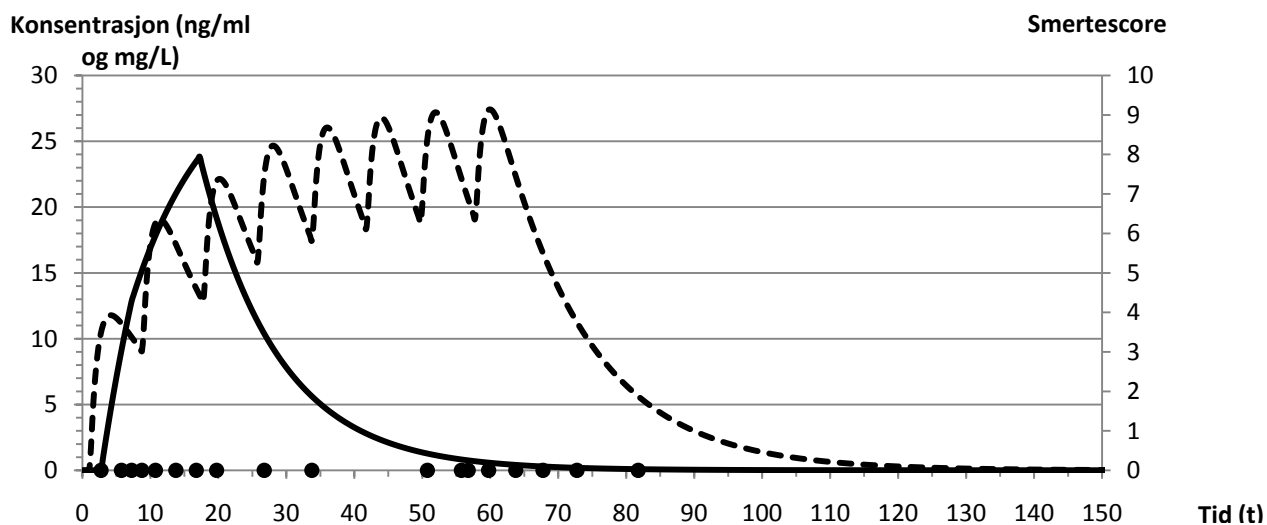
*Pasient 13*



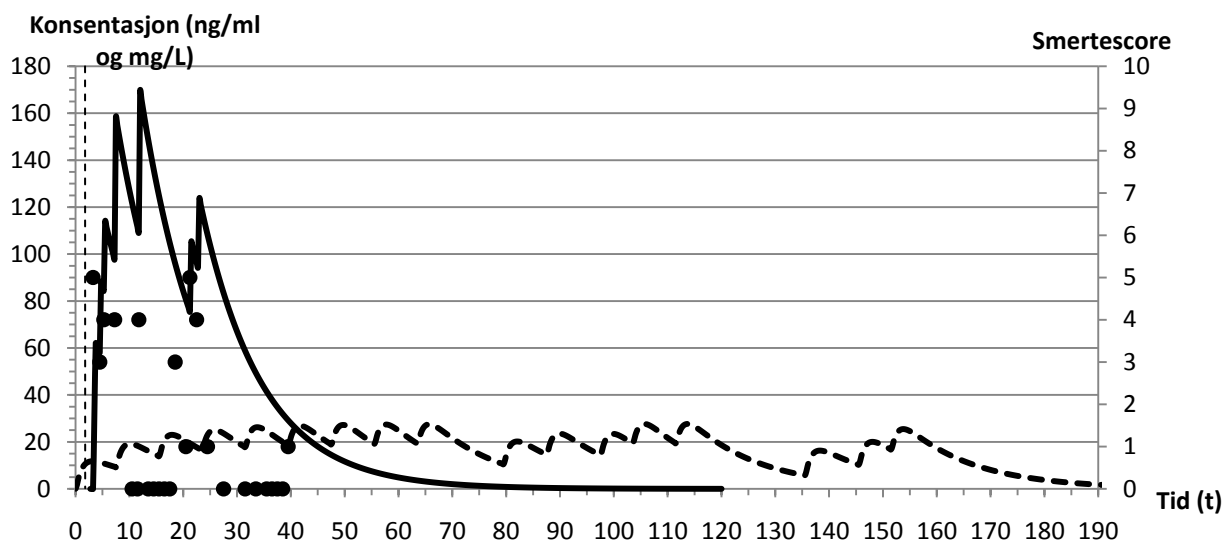
*Pasient 14*



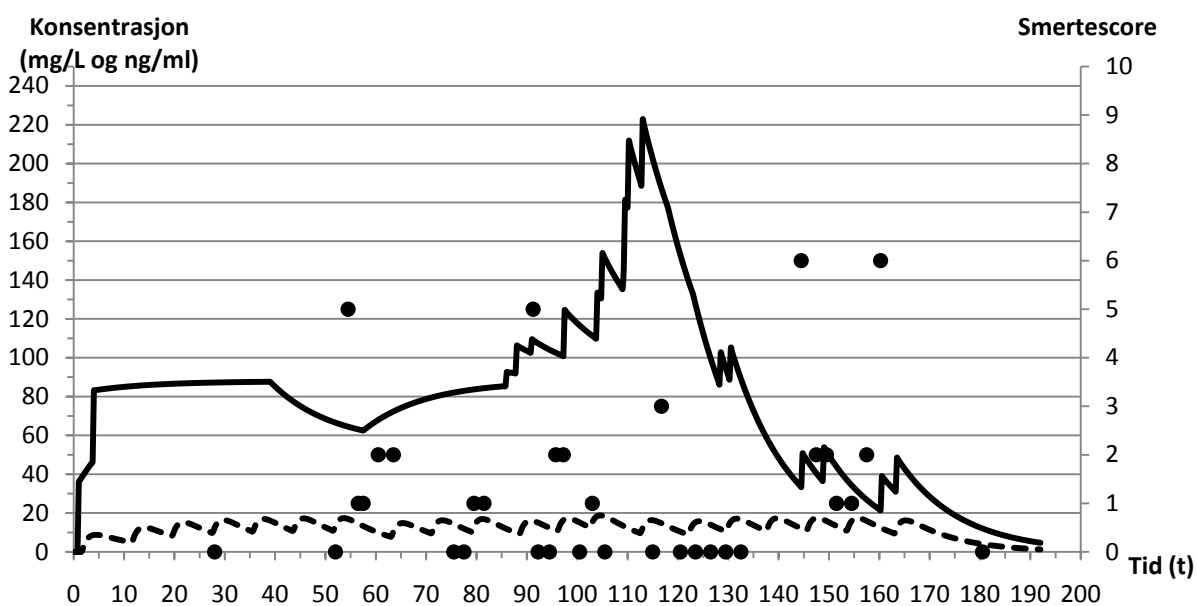
### Pasient 15



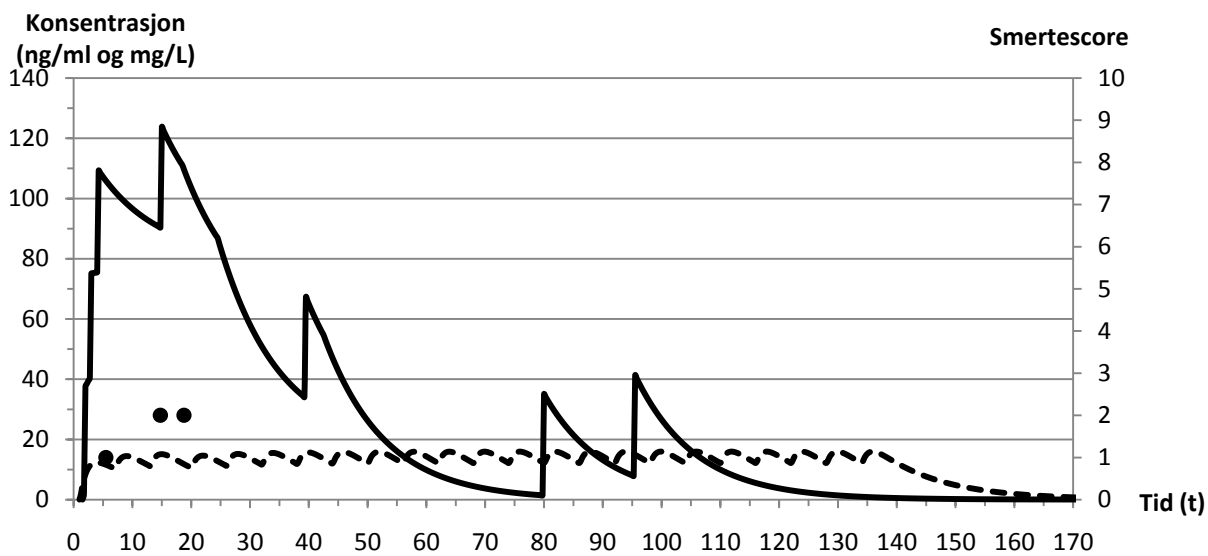
### Pasient 16



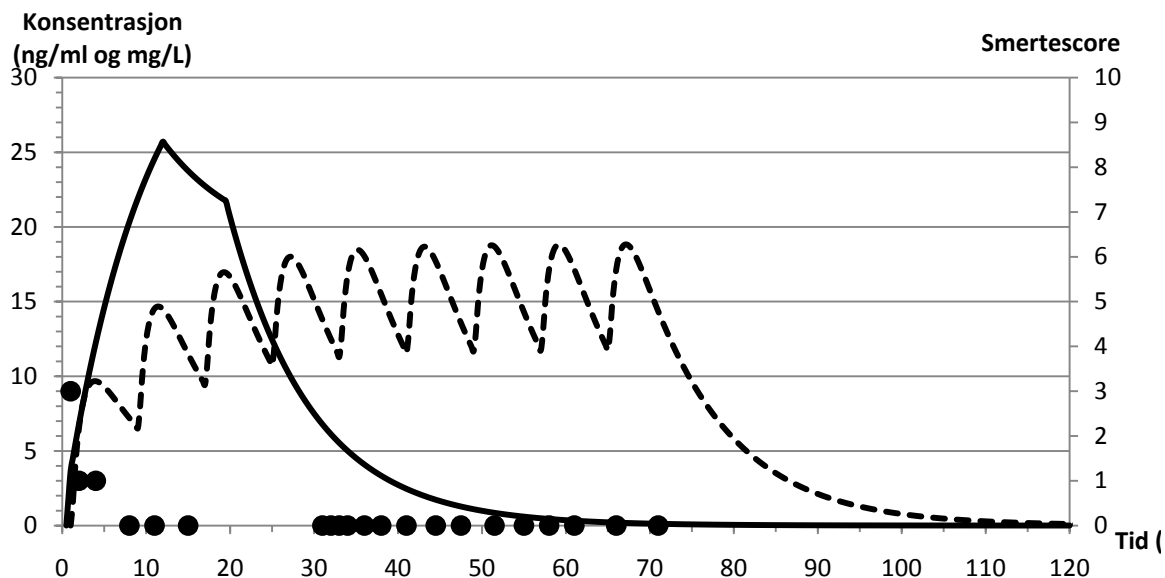
### Pasient 17



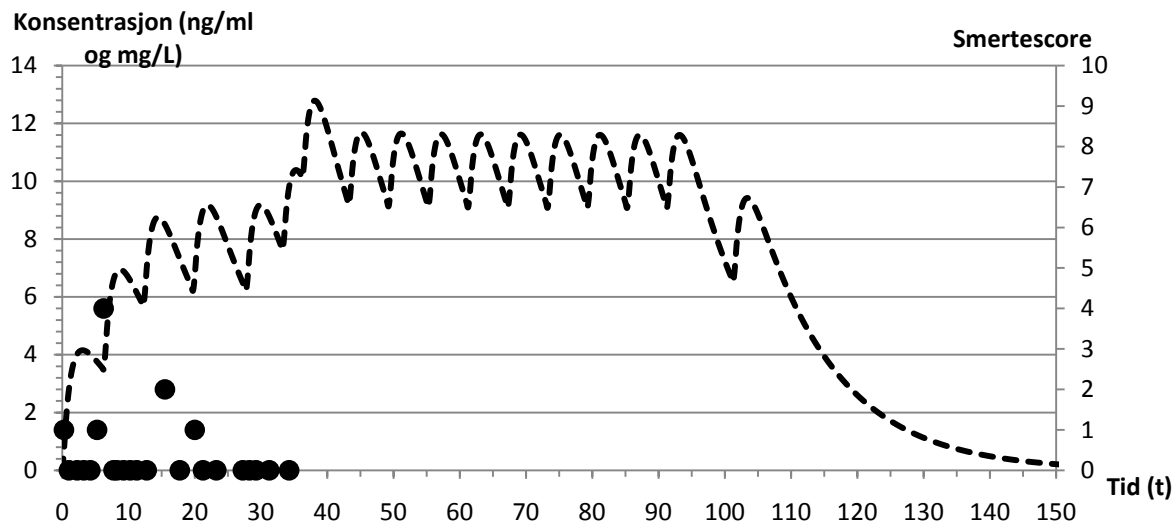
Pasient 18



Pasient 19

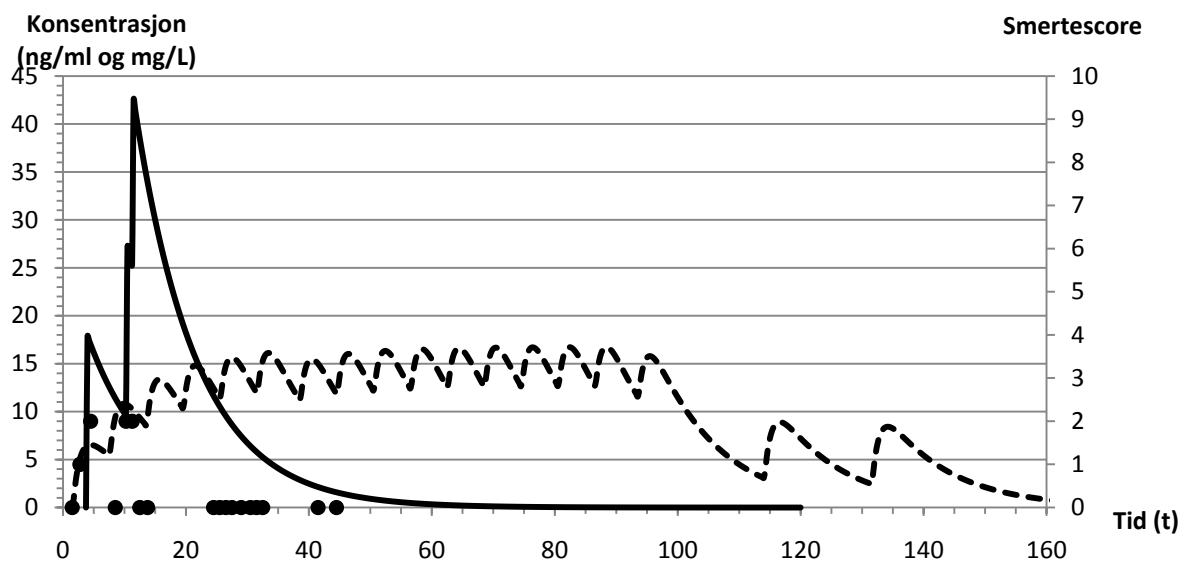


Pasient 20

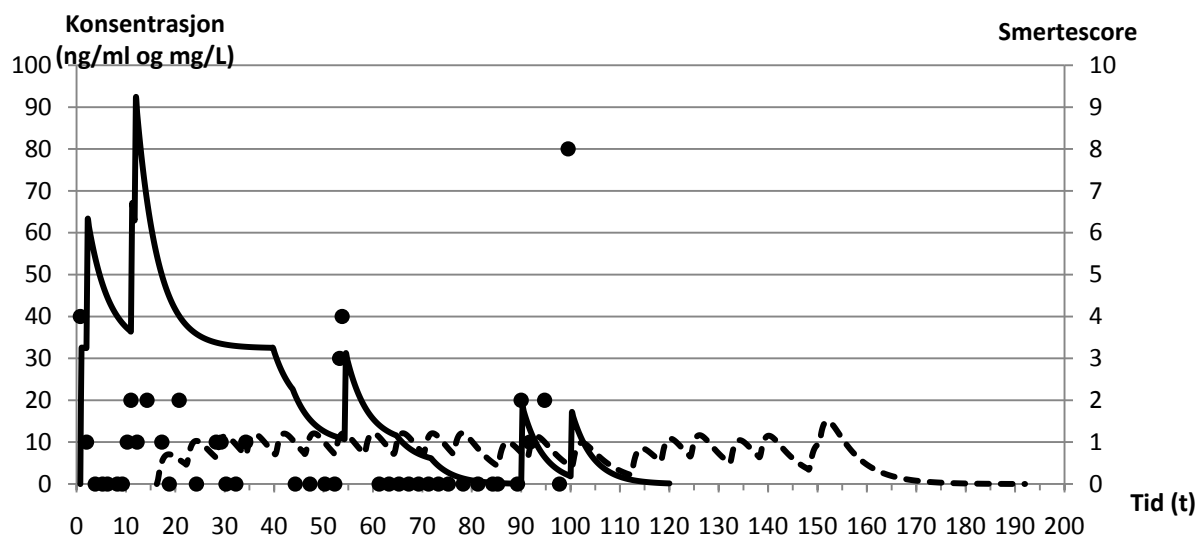




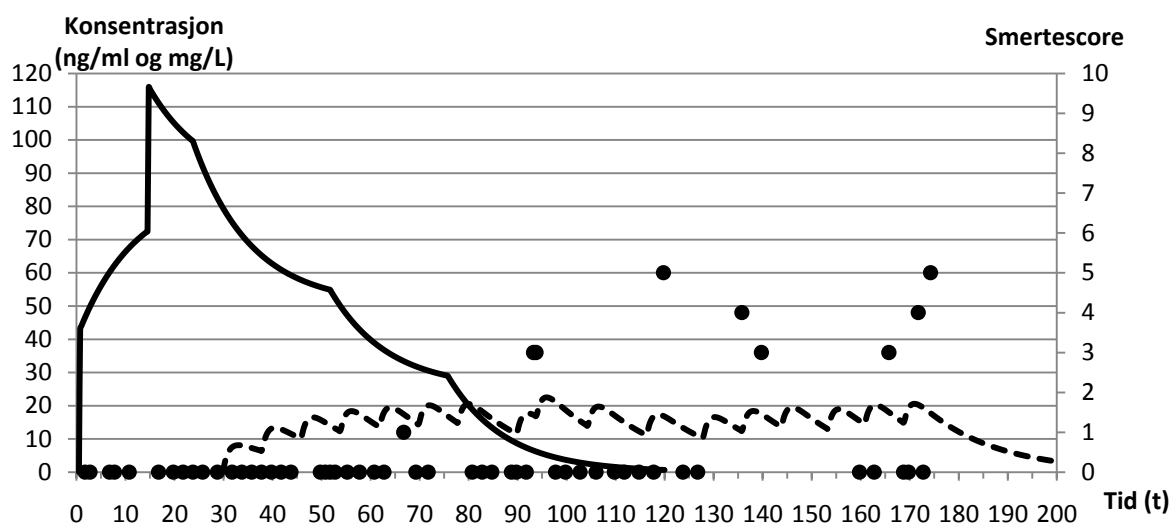
### Pasient 21



### Pasient 22



### Pasient 23



## 7.7 Oversikt over den individuelle postoperative smertebehandlingen med paracetamol stikkpiller

**Tabell 8:** Oppsummert oversikt over den postoperative smertebehandlingen med paracetamol stikkpiller for de 23 inkluderte pasientene. Dataene er hentet fra de respektive individenes pasientjournaler. Dataene er samlet i tidsintervallet fra og med gjeldene, inkluderende operasjon til tidspunktet hvor både morfin og paracetamol er seponert.

ID nr.	Totalt antall doser adm. (antall)	Ladningsdose (mg/kg)	Gj.snittlig enkeltdose (mg/kg)	Gj.snittlig døgndose (mg/kg/døgn)	Antall døgn behandlet med paracetamol (døgn)	Tid fra operasjonsslutt til adm. av 1.dose paracetamol (timer) <sup>1</sup>
1	12	27,9	14,0	55,8	4,3	0,5
2	12	-	28,2	84,5	3,7	1,5
3	15	33,5	22,4	67,0	4,7	1,0
4	7	-	21,7	65,0	2,0	9,0
5	15	32,1	18,3	57,8	4,7	-3,3
6	12	-	26,8	80,4	3,8	1,5
7	12	-	20,9	62,7	4,9	-2,2
8	13	-	23,1	69,2	4,2	12,3
9	9	-	21,6	64,8	2,7	0,3
10	12	-	21,1	63,3	3,4	0,3
11	5	-	19,1	57,1	1,3	26,0
12	12	-	21,8	65,5	3,6	1,5
13	5	29,7	14,9	44,6	1,3	0,3
14	6	32,1	16,0	32,1	2,5	4,0
15	8	-	25,6	76,9	2,4	1,0
16	17	-	25,5	76,5	6,3	-1,8
17	20	-	19,5	58,5	6,7	1,5
18	23	27,4	13,7	54,8	5,5	1,0
19	9	-	21,5	64,5	2,7	1,0
20	17	-	12,9	51,7	4,2	0,0
21	18	-	14,6	58,3	5,4	1,5
22	21	-	16,7	61,2	5,6	16,3
23	17	-	17,5	49,6	5,8	29,8
<b>Gj.snitt</b>	<b>12,9</b>	<b>30,5</b>	<b>19,9</b>	<b>61,8</b>	<b>4,0</b>	<b>4,5</b>
<b>± SD</b>	<b>±5,1</b>	<b>±2,5</b>	<b>±4,4</b>	<b>±11,7</b>	<b>±1,5</b>	<b>±8,7</b>

**Anmerkninger:** <sup>1</sup>tallene med minustegn (-) foran angir antall timer før operasjonsslutt som 1. dose paracetamol er administrert.

## 7.8 Oversikt over den individuelle postoperative smertebehandlingen med intravenøs morfin

**Tabell 9:** Oppsummert oversikt over den postoperative smertebehandlingen med intravenøs administrert morfin i form av infusjon, intermitterende bolusdoser eller en kombinasjon, for de 23 inkluderte pasientene. Dataene er hentet fra de respektive individenes pasientjournaler. Tallene er hentet mellom tidspunktet fra og med gjeldene, inkluderende operasjon til tidspunktet hvor både morfin og paracetamol er seponert.

ID. nr	Antall bolusstøt (antall)	Gj.snittlig bolusdose (mg/kg)	Total bolusmengde (mg)	Total infusjon-varighet (t)	Gj.snittlig infusjons-hastighet (ug/kg/t)	Total infusjon mengde (mg)	Total mengde (mg)	Tid fra opr.slutt til start av infusjon <sup>1</sup>
1	2	0,09	0,40	-	-	-	0,40	-
2	-	-	-	57,0	20,1	2,44	2,44	-15,50
3	1	0,06	0,15	-	-	-	0,15	-
4	2	0,10	0,56	13,5	20,2	0,76	1,32	0,00
5	2	0,08	0,30	23,0	3,3	0,14	0,44	6,50
6	2	0,09	0,40	52,0	10,6	1,23	1,63	2,00
7	-	-	-	4,0	7,0	0,08	0,08	0,50
8	2	0,06	0,30	17,0	9,7	0,43	1,22	0,25
9	5	0,09	1,20	36,0	6,9	0,69	1,89	1,25
10	1	0,07	0,20	9,0	8,6	0,22	0,42	1,75
11	-	-	-	18,5	7,0	0,41	0,41	0,50
12	3 <sup>2</sup>	0,29	2,40	44,0	3,6	0,44	2,84	0,25
13	1	0,05	0,10	-	-	-	0,10	-
14	7	0,11	1,40	46,5	21,4	1,86	3,26	1,00
15	-	-	-	14,5	8,3	0,28	0,28	2,75
16	8	0,07	2,00	-	-	-	2,00	-
17	19	0,06	3,34	122,0	18,0	6,76	10,34	1,00
18	7	0,09	1,40	41,0	13,1	1,18	2,58	1,50
19	-	-	-	18,0	8,8	0,44	0,44	0,50
20	-	-	-	-	-	-	-	-
21	3	0,05	0,30	-	-	-	0,30	-
22	8	0,07	1,88	71,0	14,0	3,57	5,45	0,75
23	2	0,12	0,40	75,0	12,3	1,58	1,98	0,75
<b>Gj.snitt</b>	<b>4,4</b>	<b>0,09</b>	<b>0,98</b>	<b>38,9</b>	<b>11,3</b>	<b>1,32</b>	<b>1,82</b>	<b>0,34</b>
<b>±SD</b>	<b>±4,5</b>	<b>±0,06</b>	<b>±0,95</b>	<b>±30,4</b>	<b>±5,7</b>	<b>±1,68</b>	<b>±2,33</b>	<b>± 4,4</b>

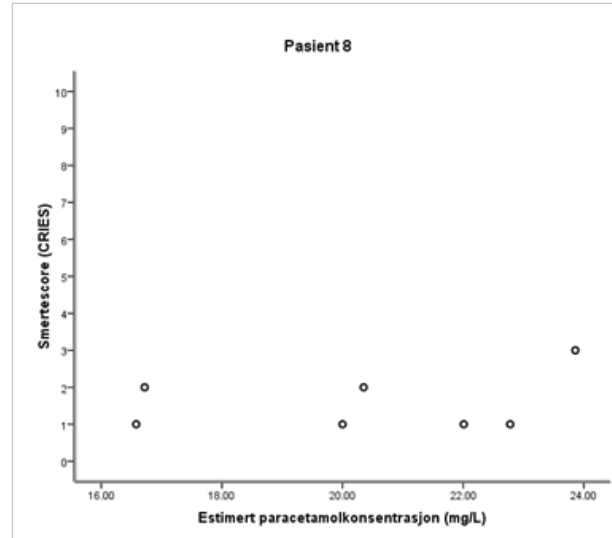
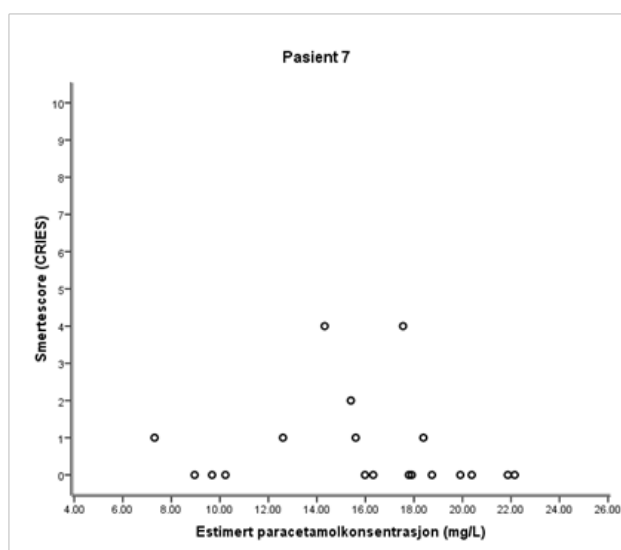
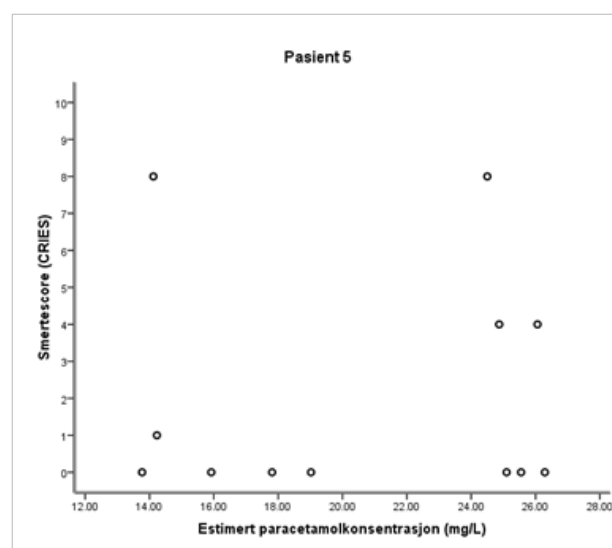
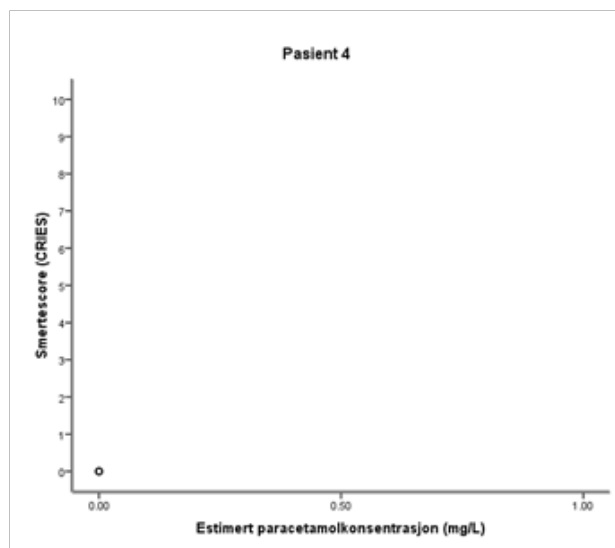
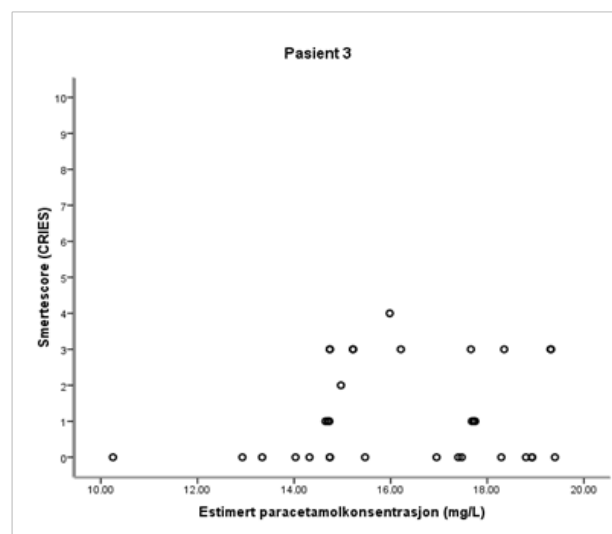
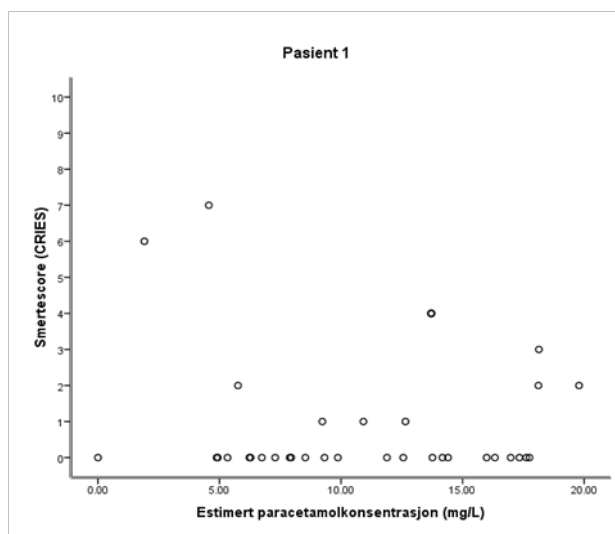
**Anmerkning:** <sup>1</sup>Tall med minustegn (-) foran angir antall timer før operasjonsslutt som morfininfusjonen ble initiert.

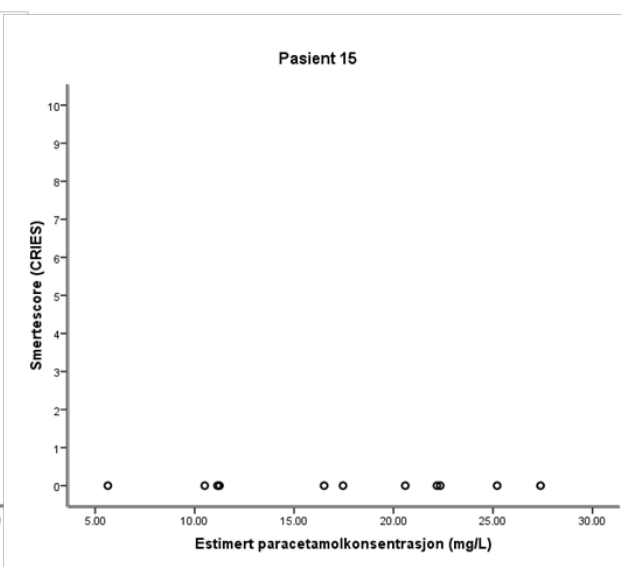
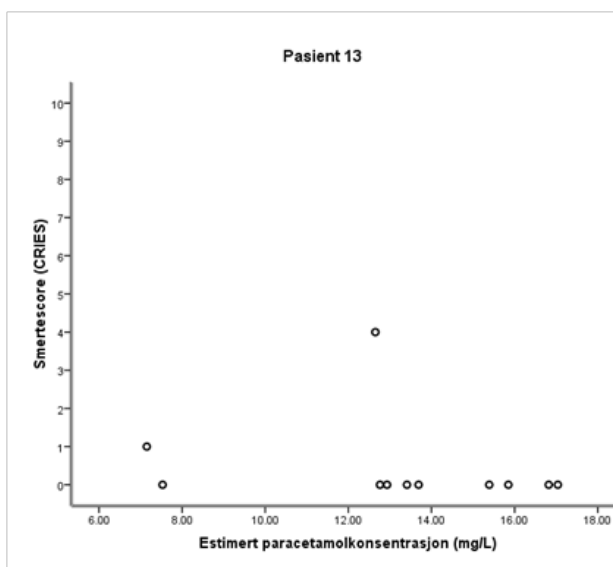
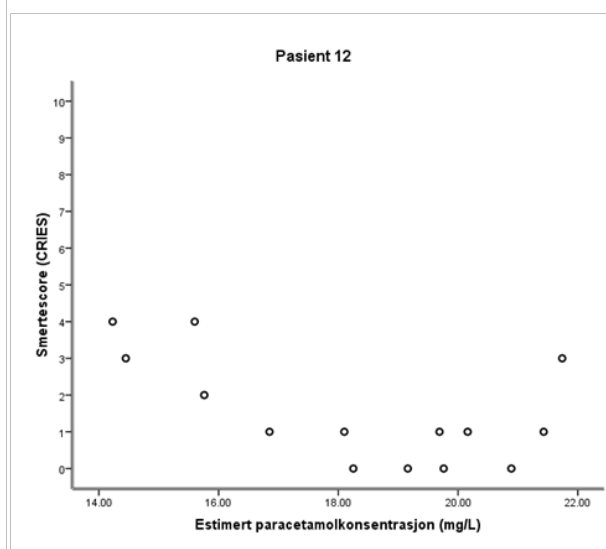
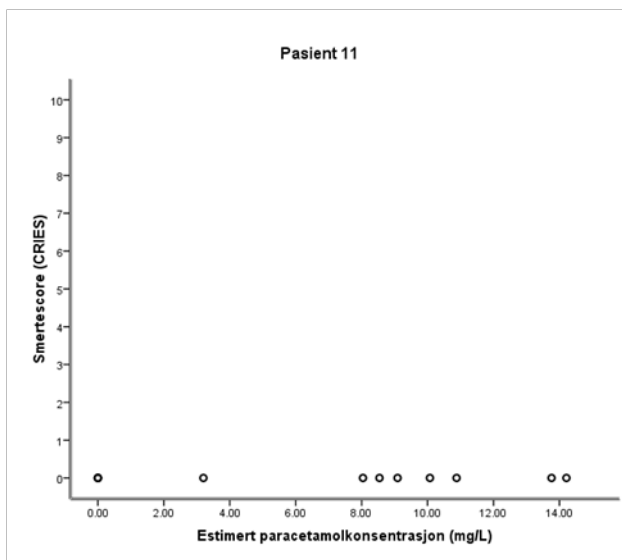
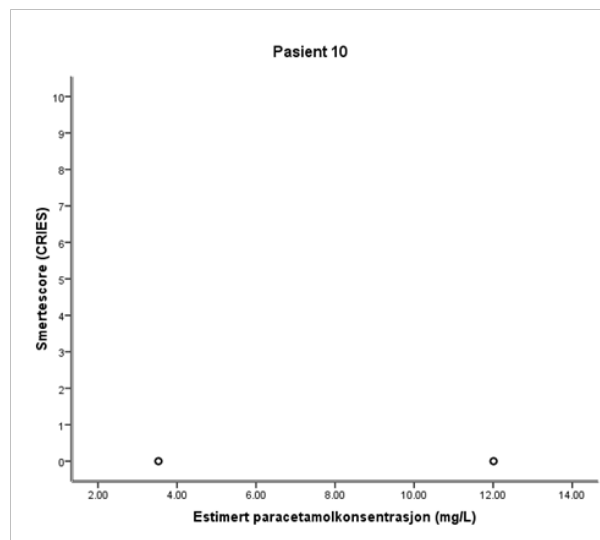
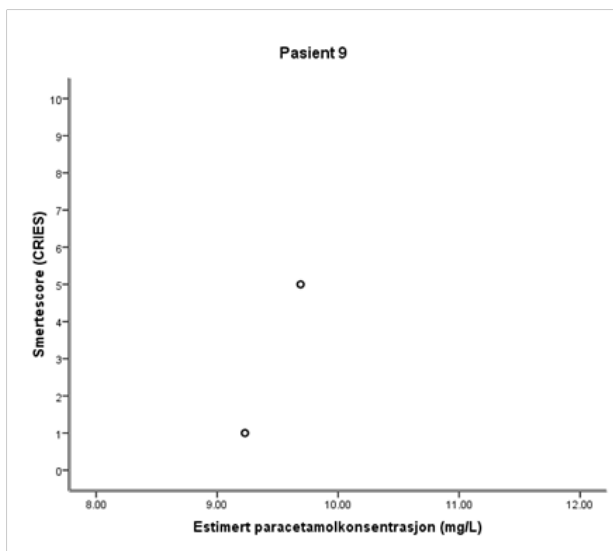
<sup>2</sup>De tre bolusdosene ble administrert preoperativt.

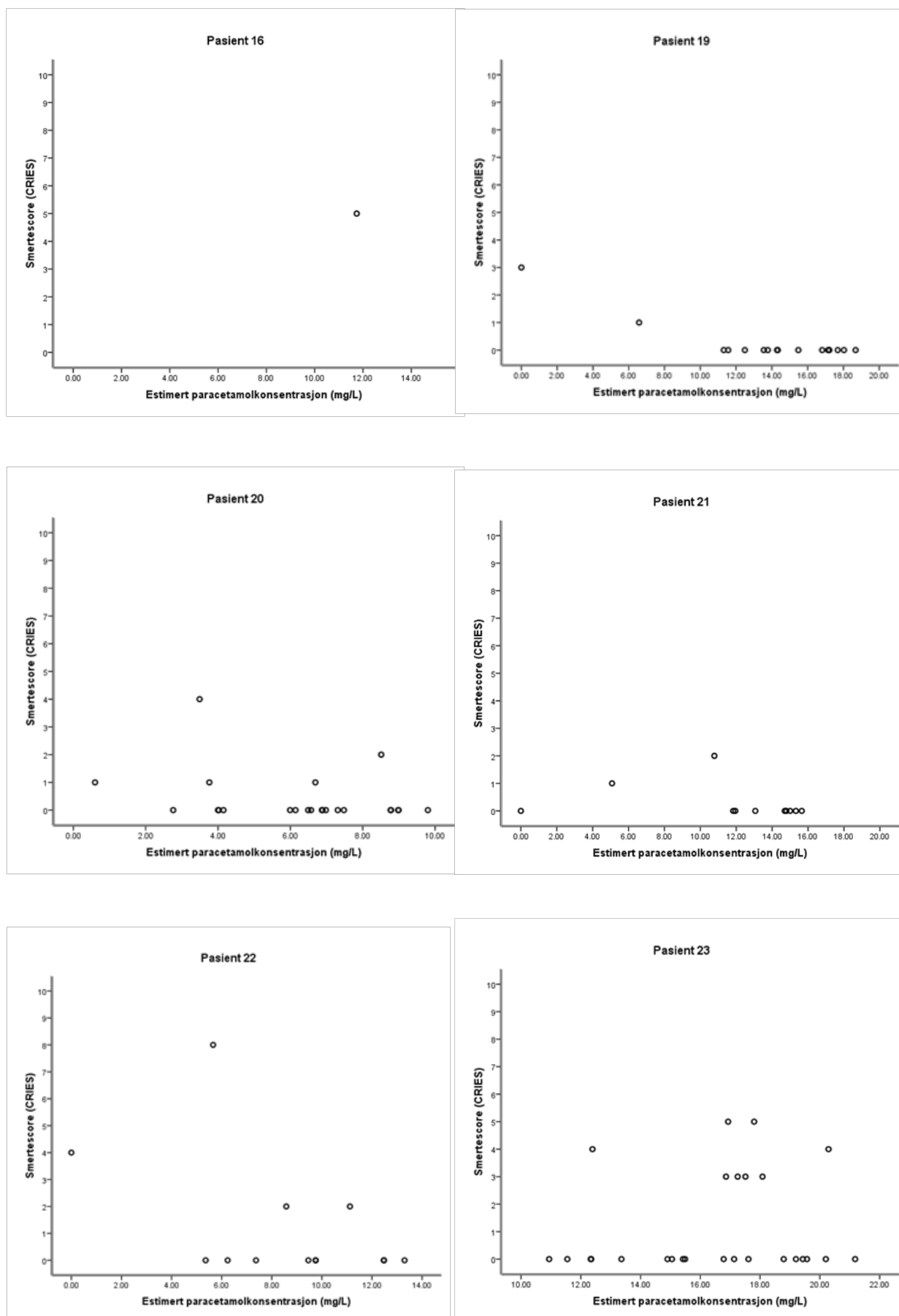
## 7.9 Oversikt over den postoperative smertevurderingen

**Tabell 10:** Oppsummert oversikt over den postoperative smertevurdering for alle pasientene inkludert i studien. Dataene er hentet fra CRIES- smerteskjema fra individenes respektive journal. CRIES- smerteverktøyet gir en samlet smertescore på en skala fra 0-10, hvor 0 er ingen smerte og 10 er sterk smerte. Ved CRIES- score over 3 skal smertestillende administreres dersom ikke- medikamentelle tiltak har effekt.

ID.nr	Antall smerte-scoringer (antall)	Tid fra opr.slutt til start av smertescoring (t)	Varighet smerte-scoring (t)	Gj.snittlig tid mellom hver smerte-vurdering (t)	Gj.snittlig smerte-score	Antall smerte-score >3 (antall)
1	47	0,5	103,0	2,2	1,1	6
2	14	0,8	41,8	3,0	2,0	5
3	35	2,0	109,0	3,1	1,1	1
4	17	0,3	39,8	2,3	0,6	1
5	24	1,0	50,5	2,1	1,4	4
6	20	1,5	67,0	3,4	1,2	3
7	19	0,8	90,3	4,8	0,7	2
8	13	14,8	54,0	4,2	1,3	0
9	13	2,3	21,5	1,7	2,1	4
10	11	0,8	30,8	2,8	0,5	1
11	19	1,5	47,0	2,5	0,1	0
12	34	0,3	94,5	2,8	0,9	2
13	14	0,9	48,3	3,5	0,4	1
14	18	7,3	32,3	1,8	0,7	3
15	18	2,8	79,0	4,4	0,0	0
16	25	1,8	35,0	1,4	1,4	6
17	34	28,0	152,5	4,5	1,4	4
18	3	5,5	13,2	4,4	1,7	0
19	21	1,0	70,0	3,3	0,2	0
20	23	0,3	34,0	1,5	0,4	1
21	18	1,5	43,0	2,3	0,4	0
22	44	1,0	98,5	2,2	0,8	3
23	58	1,8	172,5	3,0	0,6	4
<b>Gj.snitt</b>	<b>23,6</b>	<b>3,4</b>	<b>66,4</b>	<b>2,9</b>	<b>0,9</b>	<b>2,2</b>
<b>± SD</b>	<b>±13,0</b>	<b>±6,2</b>	<b>±40,8</b>	<b>±1</b>	<b>±0,6</b>	<b>±2,0</b>







## 7.11 Estimer og p-verdier for lineære sammensatte modeller

### 7.11.1 Assosiasjon mellom smertescore og estimert konsentrasjon av paracetamol

#### Univariatanalyser

**Tabell 11:** Oversikt over estimer og p-verdier for den lineære sammensatte modellen med smertescore som avhengig variabel og tid til smertevurdering etter operasjonslutt (t) som kovariat.

Parameter	Estimat	Standard error (SE)	p- verdi
Skjæringspunkt	0,756	0,207	0,002
Tid (t)	0,002	0,003	0,454

**Tabell 12:** Oversikt over estimer og p-verdier for den lineære sammensatte modellen med smertescore som avhengig variabel og estimert konsentrasjon av paracetamol (mg/L) som kovariat.

Parameter	Estimat	Standard error (SE)	p- verdi
Skjæringspunkt	0,934	0,311	0,005
Paracetamol (mg/L)	-0,004	0,020	0,834

**Tabell 13:** Oversikt over estimer og p-verdier for den lineære sammensatte modellen med smertescore som avhengig variabel og type kirurgi som faktor.

Parameter	Estimat	Standard error (SE)	p- verdi <sup>2</sup>
Skjæringspunkt	1,116	0,342	0,012
Type kirurgi = duodenalatresi	0,005	0,442	0,992
Type kirurgi= gastrochise	-0,403	0,383	0,322
Type kirurgi= øsufagusatresi	0 <sup>1</sup>	0	.

Anmerkninger: <sup>1</sup> This parameter is set to zero because it is redundant. <sup>2</sup>Samlet p- verdi for type kirurgi er lik 0,384

### 7.11.2 Assosiasjon mellom smertescore og estimert konsentrasjon av morfin

#### Univaratanalyser

**Tabell 14:** Oversikt over estimer og p-verdier for den lineære sammensatte modellen med smertescore som avhengig variabel og tiden til smertevurdering etter operasjonslutt (tsom kovariat.

Parameter	Estimat	Standard error (SE)	p- verdi
Skjæringspunkt	0,662	0,139	0,000
Tid (t)	0,004	0,002	0,060



**Tabell 15:** Oversikt over estimater og p-verdier for den lineære sammensatte modellen med smertescore som avhengig variabel og estimert konsentrasjon av morfin (ng/ml) som kovariat.

Parameter	Estimat	Standard error (SE)	p-verdi
Skjæringspunkt	0,923	0,135	0,000
Morfin (ng/ml)	-0,004	0,002	0,078

**Tabell 16:** Oversikt over estimater og p-verdier for den lineære sammensatte modellen med smertescore som avhengig variabel og estimert konsentrasjon av paracetamol (mg/L) som kovariat.

Parameter	Estimat	Standard error (SE)	p-verdi
Skjæringspunkt	0,638	0,195	0,002
Paracetamol (mg/L)	0,013	0,013	0,291

**Tabell 17:** Oversikt over estimater og p-verdier for den lineære sammensatte modellen med smertescore som avhengig variabel og type kirurgi som faktorer.

Parameter	Estimat	Standard error (SE)	p-verdi <sup>2</sup>
Skjæringspunkt	0,674	0,257	0,033
Type kirurgi = duodenalatresi	0,410	0,351	0,274
Type kirurgi= gastrochise	0,096	0,285	0,744
Type kirurgi= øsufagusatresi	0 <sup>1</sup>	0	.

Anmerkninger: <sup>1</sup> This parameter is set to zero because it is redundant.

<sup>2</sup>Samlet p- verdi for type kirurgi er lik 0,460.

### Multivariatanalyser

**Tabell 18:** Oversikt over estimater og p-verdier for den lineære sammensatte modellen med smertescore som avhengig variabel og estimert konsentrasjon av morfin (ng/ml) og tid til smertevurdering etter operasjonsslutt (t) som kovariater.

Parameter	Estimat	Standard error (SE)	p-verdi
Skjæringspunkt	0,770	0,181	0,000
Morfin (ng/ml)	-0,002	0,002	0,329
Tid (t)	0,003	0,003	0,215

## 7.12 Individuelle plott av smertescore mot estimert morfinkonsentrasjon (pasientgruppe 2)

